Über das Harneisen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt

von

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

Otto Wolter
aus **Cöthen** (Anhalt).

Rostock.
Rats- und Universitäts-Buchdruckerei von Adlers Erben, G. m. b. H.
1909.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät zu Rostock.

Referent: Professor Dr. R. Kobert.

Meiner lieben Mutter

und dem

Andenken meines lieben Vaters

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551526_0167

I. Kapitel.

Geschichtlicher Überblick über die Frage nach dem Harneisen.

Auch das Harneisen hat seine Geschichte. Diese wirft eine Fülle interessanter Streiflichter auf die Bemühungen der Wissenschaft, die seit langem bekannte und viel diskutierte Frage nach dem Schicksal des Eisens im tierischen und menschlichen Organismus zu lösen. Das Problem des Harneisens ist ein Teil des großen Problems des Eisenstoffwechsels. Und wenn wir uns einen kurzen geschichtlichen Überblick verschaffen wollen über die Frage des Harneisens, müssen wir zurückgehen auf die Zeit, in der die wissenschaftliche Forschung in der „Eisenfrage" zu brauchbaren Resultaten kam.

Im Anfange des 19. Jahrhunderts, im Jahre 1820, waren es Tiedemann und Gmelin (1), die in ihrer Arbeit auf das Vorkommen von Eisen im Harn in organischer Bindung hinwiesen, gleichzeitig mit dem Bemerken, daß zur weiteren Kenntnis der Eisenresorption nur sein quantitativer Nachweis in der Harnasche in Frage käme. Angaben über solche quantitative Bestimmungen finden sich bei diesen beiden Autoren noch nicht. Jedenfalls gaben sie den Anstoß, die Frage nach der Eisenausscheidung im Harn näher zu beleuchten.

Spätere Autoren folgten dieser Anregung in der Hoffnung, auf diesem Wege der Lösung der Eisenfrage näher zu kommen. Denn die Bahnen, in denen sich die Forschung bis dahin bewegte, hatten zu keinem einheitlichen Resultate geführt. Man hatte anfangs die Frage der Eisenresorption ganz einfach da-

durch entscheiden zu können geglaubt, daß man Tieren Eisen eingab, ihren Kot auf seinen Eisengehalt quantitativ untersuchte und aus der Differenz der gefundenen Eisenzahl und des eingegebenen Eisens die Resorption feststellte. Wie die Unrichtigkeit dieser Schlußfolgerung bewiesen wurde in der Mitte des 19. Jahrhunderts, und wie man dann das Problem der Eisenresorption auf die mannigfaltigste Weise in Angriff nahm, Theorien aufstellte, Tatsachen zu finden glaubte, deren Richtigkeit von anderen widerlegt wurde, darüber findet sich eine Übersicht in der im Rostocker pharmakol. Institute entstandenen Arbeit von Hueck (69). Diese erschien als Dissertation im Jahre 1905 in Rostock, kam aber nicht in einer Zeitschrift zur Veröffentlichung. Leider kann ich hier auf diesen zusammenfassenden geschichtlichen Überblick über die Eisenfrage nicht näher eingehen, da es mich zu weit von meinem Thema abführen würde. Eingehend aber komme ich auf Huecks Resultate, das Harneisen betreffend, in meinen weiteren Ausführungen zurück.

Wir sahen also, daß einige Autoren von dem oben angegebenen Wege des Eisennachweises im Kot abgingen und durch Eisennachweis im Harn die Resorbierbarkeit des eingegebenen Eisens zu beweisen suchten. Es gehören hierher die Versuche von Aug. Mayer (7), Lehmann (10), Köllikер und Müller (11), Schroff (12) und Quincke (18). Daß auch die Resultate dieser Autoren für die Resorbierbarkeit des Eisens nichts beweisen, liegt an der Methode, die sie zum Nachweis des Eisens im Harn anwandten. Sie versetzten nämlich den frischen Harn mit etwas Schwefelammonium und prüften, ob das eingegebene Eisen als schwarzer Niederschlag im Harn fällbar wäre. Die Resultate dieser Autoren, auf die ich später noch einmal zurückkomme, wurden schon von Joh. Ihring (9) und A. Becquerel (3) angezweifelt, die mit obiger Methode nie Eisen im frischen Harn nachweisen konnten.

Erst Hamburger (28) unter Hofmeister brachte durch seine eingehenden Untersuchungen Klarheit besonders in die Untersuchungsmethoden und ihre Anwendung zum Nachweise des Harneisens in der Harnasche. Er betonte die Wichtigkeit gerade dieser Untersuchungen und gab die Anregung, auf dem von ihm gezeigten Wege weiterzuschreiten. Die Versuche

zahlreicher Autoren, Eisen, sei es im Harn bei gewöhnlicher Kost, sei es im Harn bei bestimmter Nahrung oder bei Eiseneingabe, in der Harnasche nachzuweisen, hatten die widersprechendsten Resultate gezeitigt. Es finden sich ältere Angaben, worin es heißt, daß nie auch nur Spuren im Harn gefunden wurden: Becquerel (3) 1841, Lehmann (10) 1853, Schroff (12) 1856, Parisot (14) 1863 und Schlemmer (20) 1872. Es sind wohl die noch unzulänglichen und ungenauen Methoden jener Zeit für ein derartiges negatives Resultat verantwortlich zu machen. Ihnen gegenüber stehen die Autoren, die Eisen in der Harnasche bei ihren Untersuchungen fanden, teils nur Spuren, teils mehrere Milligramme. Es sind hier zu nennen: Wöhler (1) 1824, Donné (4) 1841, Simon (5) 1842, Fleitmann (6) 1849, Aug. Mayer (7) 1850, Bidder und C. Schmidt (8) 1852, Lehmann (10) 1853, ferner Kölliker und Müller (11) 1855, Porter (17) 1867, Magnier (23) 1874, Dietl und Heidler (24) 1875, Hamburger (26) 1878 und C. F. Müller (32) 1882. Aber auch von diesen Autoren ist allgemein anerkannt worden, daß der frische Harn des Menschen mit den üblichen Eisenreagenzien, wie Schwefelammonium, Rhodankalium usw., keine Reaktion gibt. Das Eisen ist eben, wie es 1820 schon ausgesprochen wurde, für gewöhnlich in fester organischer Bindung im Harn und muß zum Nachweis erst durch komplizierte Methoden aufgeschlossen werden.

Die dazu benutzten Methoden waren sehr verschieden. Daher mag es wohl kommen, daß die von den einzelnen Autoren bis etwa zum Jahre 1890 für die täglich im Harn des Menschen zur Ausscheidung kommende Eisenmenge gefundenen Zahlen in weiten Grenzen schwanken. Erst die Arbeiten einiger Kobertscher Schüler, Damaskin (45) 1891, Kumberg (46) 1891, Busch (47) 1891, Hoffmann (61) 1901, Hueck (69) 1905 und einiger anderer Autoren, wie Lapicque (53) 1895, Stockmann und Greig (57) 1897, Nicola (58) 1900, Neumann und Mayer (63) 1902, Meinertz (73) 1906 und Abeles (72) 1906, zeigen eine gewisse Übereinstimmung der gefundenen Werte. Es ist hier nicht meine Aufgabe, Kritik zu üben an den Resultaten und die möglichen Gründe der Abweichungen der Zahlen dieser Autoren von früheren, die z. T. nur unmeßbare Spuren, z. T.

aber Mengen bis zu 10,1 mg pro die gefunden hatten, zu erörtern; es kommt mir nur darauf an, zu zeigen, daß die Ergebnisse der neueren Forschung durch ihre Übereinstimmung vollen Anspruch auf Richtigkeit erheben können. Von allen Methoden ist namentlich die von Neumann eine, die rasch vielseitigste Anerkennung gefunden hat und sehr verläßliche Werte liefert. Sie hat die Resultate der Kobertschen Schüler vortrefflich ergänzt.

Das lang erstrebte Ziel, die Normaleisenzahl für den Menschenharn zu finden, ist nun erreicht. Aber die Methoden haben sich im Laufe der Zeit zu so schwierigen herausgebildet, daß man es verständlich findet, wenn Hueck (69) bei seinen schon erwähnten Untersuchungen auf die Idee kam, die Methodik wieder nach Möglichkeit zu vereinfachen. Er griff zurück auf die ersten Versuche, das Eisen im Harn nachzuweisen, und stellte zahlreiche Fällungsproben mit Schwefelammonium an, die ihn, wie wir im folgenden sehen werden, zu hoch interessanten Resultaten führten, nämlich zur Entdeckung des „locker" gebundenen Harneisens.

II. Kapitel.

Zur Frage des locker gebundenen Harneisens.

A. Eine geschichtliche Bemerkung.

In der Arbeit von Damaskin (45), auch einem Kobertschen Schüler, findet sich eine uns hier für die Frage des „locker" gebundenen Harneisens sehr interessierende Angabe. Verfasser spricht von einem anämischen Patienten, dem an zwei aufeinander folgenden Tagen je 7 mg Ferr. citric. oxyd. subcutan injiziert wurden, und dessen Harn er untersuchte. Er fand bei einer Probe im Reagensglase, daß im frischen Harn bei Zusatz von Schwefelammonium ein Niederschlag auftrat, der sich nach einigen Stunden grün färbte. Er führt eine Tabelle der an mehreren Tagen hintereinander gefundenen Werte des Harneisens bei diesem Anämiker an, deren eine Spalte die Überschrift: Normales, organisch fest gebundenes Eisen, die andere: Unorganisches Eisen + mechanisch niedergerissenes trägt. Verfasser sagt darin weiter: „Es war also

offenbar unorganisches oder locker organisch gebundenes Eisen im Harn enthalten.“ Ich will mich jeder Kritik dieser Resultate enthalten und nur bemerken, daß also schon im Jahre 1891 locker organisch gebundenes Eisen im pathologischen Harn von einem Schüler Koberts gefunden wurde.

In seiner im Jahre 1905 unter Kobert entstandenen Arbeit sagt Hueck, er sei von den Erwägungen ausgegangen, daß zwar bekannt sei, daß der frische normale Menschenharn keine Reaktion mit $(NH_4)_2S$ gibt, es aber doch vielleicht möglich wäre, durch längeres Einwirken von Schwefelammonium auf den Harn in der Hitze die feste Bindung des Eisens unter Umständen zu zerstören und den eisenhaltigen Komplex quantitativ abzuspalten.

B. Über die Natur dieses eisenhaltigen Komplexes.

Über die Natur dieses eisenhaltigen Komplexes finden sich Angaben von Kunkel (30), die besagen, daß man beim Ausfällen der Harnsäure aus dem Harn mit Salzsäure braun gefärbte Krystalle bekommt. Das darin enthaltene Pigment sei eisenhaltig. „Das Eisen ist in dieser Form im Harn enthalten.“ „Der Harn ist nach Ausfällung der normal darin enthaltenen Harnsäure noch nicht eisenfrei. Auch nach wiederholten Fällungen sind noch Spuren von Eisen im Harn nachzuweisen.“

Außerdem heißt es in einem Referat in Malys Jahresbericht über eine Arbeit von P. Giacosa (36): „Der Verfasser gewinnt durch ein kompliziertes Verfahren aus dem Harn einen Farbstoff, der sich als eisenhaltig erweist, 0,45% Asche enthält, die fast ganz aus Eisen besteht. Er ist vielleicht identisch mit dem von Harley (Neubauer und Vogel, Analyse des Harns, 2. Aufl., S. 17) beschriebenen und mit dem die Harnsäurekrystalle des Harnes färbenden (Kunkel).“

Nach Siegfried[1]) ist das Harneisen identisch mit dem Patentpräparat Carniferrin, d. h. mit phosphorfleischsaurem Eisen. Die Phosphorfleischsäure ist ein Nucleon und findet sich auch in der Milch von Frauen und Kühen sowie in den Muskeln.

Aber wie die Angaben von Kunkel in der oben erwähnten Arbeit von Damaskin (45) als unzutreffend bezeichnet werden, so bestreiten Folin und Kutscher[1]) auch einen Teil der Siegfriedschen Angaben.

Auch heute sind wir über den Eisenkomplex des Harnes in bezug auf seine Zusammensetzung noch nicht unterrichtet.

C. Einiges über die Methode.

Bei seinen Versuchen über locker gebundenes Harneisen versetzte Hueck den unfiltrierten Harn (1 l) anfangs mit 25 ccm

[1]) Cohnheim, Chemie der Eiweißkörper, II. Aufl., S. 102.

Schwefelammoniumlösung, später mit 50 ccm, ohne aber dadurch unterschiedliche Resultate zu erzielen. Beim Zusetzen entstand natürlich oft ein Niederschlag von Erdphosphaten, besonders bei Tierharnen. Bemerken möchte ich noch, daß ich sauer reagierenden Harn vorher durch Zusatz von einigen Kubikzentimetern eisenfreien Ammoniaks neutral oder leicht alkalisch machte und dann erst ca. 30 ccm Schwefelammonium pro Liter zusetzte. Das $(NH_4)_2S$ filtrierte ich stets vorher, um etwaige Verunreinigungen mit Schwefeleisen zu vermeiden.

Hueck brachte dann die gesamte Flüssigkeit in einem Glaskolben aufs Wasserbad und erhitzte sie darauf 24 Stunden. Ich brachte meist den mit $(NH_4)_2S$ versetzten Harn (ganze Tagesmenge) in einer großen Porzellanschale aufs Wasserbad und erhitzte so lange, bis der Harn etwa auf ein Drittel des Volumens eingedampft war. Dann brachte ich die Flüssigkeit in ein Becherglas und spülte die Porzellanschale mit destilliertem Wasser nach. Dann wurde der eingeengte Harn, wie es Hueck auch tat, ohne Druck filtriert. Zuletzt wurde der Kolben oder, in meinem Falle, das Becherglas mit Aqu. dest. ausgespült — ich nahm dazu heißes Wasser — und das Spülwasser gleich zum „Waschen" des Niederschlages benutzt. Das Filtrat war stets klar. Hueck erwähnt weiter, daß er auch stets sämtliche zu seinen Analysen verwandten Reagenzien auf ihre Fe-Freiheit prüfte, was ich natürlich auch tat. Daß wir kein Eisen künstlich eingeschleppt haben, beweist die Tatsache, daß wir, wie wir später sehen werden, oft keine Spur von Eisen bei unseren Bestimmungen fanden.

Soweit stimmt meine Methode mit der Hueckschen überein. Dieser schabt nun den graugelblichen, dicken Niederschlag vorsichtig mit einem Hornspatel vom Filter ab, reinigt dieses durch kräftiges Abspritzen von jedem Rückstand und drückt es noch mit der Hand aus. Um das in der so gewonnenen undurchsichtigen Flüssigkeit zu erwartende Eisen in Lösung zu bekommen, setzte er 5 ccm, höchstens 20 ccm verdünnter eisenfreier Schwefelsäure zu bis zur vollständigen Lösung aller überhaupt löslichen Substanzen. Alsdann fügte er ebenso viele Kubikzentimeter einer 3%igen Wasserstoffsuperoxydlösung hinzu, um das Eisen zu oxydieren. Dabei wurde die Flüssigkeit wasserhell bis gelblich und klar und enthielt höchstens noch einzelne

Papierfasern vom Filter und etwas ungelösten Gips. Die Lösung wurde in einer Porzellanschale bis auf wenige Kubikzentimeter eingeengt. Dann wurde die Flüssigkeit von den sich ausscheidenden Gipskrystallen abfiltriert. So erhielt Hueck eine völlig klare, leicht gelblich gefärbte Flüssigkeit.

Ich verfuhr so, daß ich den Niederschlag auf dem Filter ließ und zur Lösung des darin enthaltenen Eisens ca. 20 ccm heiße, verdünnte eisenfreie Salzsäure (von der Firma Kahlbaum) hinzufügte. Meist löste sich der ganze Filterrückstand. Blieb ein unlöslicher Rest, brachte ich diesen zur Trockne und glühte ihn leicht. Dann löste er sich gut, so weit nicht etwa Kieselsäure vorhanden war. In der so erhaltenen wasserklaren Lösung entstand ein geringer Bodensatz ganz feiner Gipskrystalle, die aber in keiner Weise störten. Zur Oxydation setzte ich 2 ccm einer 3%igen Wasserstoffsuperoxydlösung hinzu.

Hueck bediente sich zur quantitativen Bestimmung des Eisens der colorimetrischen Methode, die zum Teil jodometrisch kontrolliert wurde, während ich meine Resultate nur auf titrimetrischem, und zwar jodometrischem Wege fand. Da ich im Beginne meiner Untersuchungen im Jahre 1907 bei der Prüfung der Methoden auch mit der colorimetrischen gearbeitet habe, will ich hier kurz darauf eingehen, während ich auf die jodometrische an anderer Stelle zurückkomme.

Das Prinzip der colorimetrischen Methode basiert auf der äußerst empfindlichen Farbenreaktion des Rhodankaliums, mit Ferriionen eine schöne Rotfärbung zu geben, die bei Anwesenheit von gewissen Salzen und Säuren ins Rotbraune übergeht, wie schon Damaskin (45) in seiner Arbeit betont. Starke Salpetersäure gibt übrigens, wie schon Hueck fand, auch Rotfärbung mit Rhodankalium, muß also bei Anwendung der colorimetrischen Methode vermieden werden. Je größer der Eisengehalt der zu prüfenden Flüssigkeit ist, desto intensiver ist die Rotfärbung, und so kann man, vorausgesetzt, daß man stets die gleichen Mengen Rhodankalium zusetzt und rasch abliest, den Eisengehalt einer Lösung durch Vergleich mit einer Lösung von bekanntem Eisengehalt annähernd finden, falls die Salzmengen im großen und ganzen konstant sind.

Ich benutzte das Präzisionscolorimeter von Heele-Gallenkamp (Berlin), dessen genaue Beschreibung und Ab-

bildung sich in Huecks Arbeit findet. In einem an einer Skala durch eine Schraube verschiebbaren Glaskeil befindet sich die Stammlösung von bekanntem Eisengehalt (z. B. in 1 ccm Flüssigkeit 0,01 mg Fe). Daneben ist ein kleiner Glaszylinder angebracht zur Aufnahme der zu untersuchenden Flüssigkeit. Das rote Licht aus beiden Flüssigkeiten wird mittels eines Prismas so in das Gesichtsfeld eines kleinen Fernrohres gebracht, daß jede Lichtquelle die Hälfte darin einnimmt. Die so aneinander gerückten Farbentöne lassen sich leicht durch Verschieben des Keiles in Einklang bringen. Ein am Keil befindlicher Zeiger gibt an der Skala den Eisengehalt der untersuchten Lösung in Prozenten der Vergleichslösung an. Die Resultate, die ich mit mir unbekannten, von Dr. phil. Karl Kobert im Laboratorium hergestellten reinen salzfreien Eisenlösungen erzielte, waren sehr genaue und ermutigende. Wenn ich trotzdem von dieser Methode abging, lag dies daran, daß bei Anwesenheit von Salzen und Säuren Farbennuancen eintraten, wodurch die Ablesung an Genauigkeit verliert. Dieser Unterschied trat auch bei Huecks Versuchen bei Gegenwart von gewissen Salzen und Säuren einige Male recht störend auf und veranlaßte diesen Autor zu Kontrollbestimmungen mittels der jodometrischen Methode.

Eine Anzahl interessanter Versuche, die ich Ende 1907 anstellte, will ich nicht unerwähnt lassen, obwohl sie nicht zu dem gewünschten Ziel geführt haben.

Ich wurde aufmerksam gemacht auf eine in der Biochem. Zeitschr. 2, 251, 1907 von L. Michaelis und L. Pincussohn erschienene Arbeit, die neue ultramikroskopische Beobachtungen zur Theorie der Kolloidfällungen brachte. Es heißt darin, zwei nebeneinander in Lösung befindliche Kolloide (im weitesten Sinne) können in zweierlei Weise aufeinander wirken, entweder sie fällen sich gegenseitig aus, oder das eine übt eine umhüllende Wirkung auf das andere aus, indem das gegen Aussalzung stabilere Kolloid diese Stabilität dem andern mitteilt, oder indem auch unter Umständen umgekehrt das instabilere das stabilere leichter aussalzbar macht. Die Forscher benutzten zu ihren Fällungsversuchen eine alkoholische Mastixlösung. Ich kann hier nicht auf die Erwägungen eingehen, die uns dazu geführt haben, gerade bei Tierharnen Fällungsversuche mit alkoholischer Mastixlösung anzustellen.

Die Methode ist folgende: Eingeengter, mit NH_3 versetzter Harn wurde nach Abkühlen mit 40 ccm alkoh. Mastixlösung versetzt, und es wurden nach kurzem Stehen etwa 10 ccm eisenfreier Eisessig langsam unter Rühren hinzugefügt. Der nach 12stündigem Stehen aufgetretene dicke, flockige Niederschlag wurde abgesaugt, an der Luft oder im Trockenschrank getrocknet und geglüht. Der Glührückstand wurde mit einigen Tropfen verdünnter Salpetersäure gelöst und mit āā Rhodankalium versetzt. Die Reaktion war dabei stets positiv, aber die gefundenen Werte waren stets zu klein.

Eine Modifikation erfolgte dahin, daß der Filterrückstand nach dem Absaugen erst zur Entfernung des Harzes mit Alkohol ausgewaschen wurde und dann erst in den Glühtiegel kam. Das Filtrat wurde auf dem Wasserbade eingeengt und dadurch gleichzeitig der Alkohol vertrieben. Auf Eisen wurde das alkoholische Filtrat mit negativem Erfolg geprüft.

Hier möchte ich gleich erwähnen, daß ich zu einer Portion Harn 10 ccm 1%iges Carniferrin hinzufügte, das von der Fabrik als wasserlöslich bezeichnet war, sich aber nur nach Zusatz einiger Tropfen NaOH löste. Nach Anwendung der eben geschilderten Methode war das Eisen (Carniferrin hat ungefähr 35% Fe) im Harzniederschlag nicht quantitativ nachzuweisen. Das veranlaßte mich, diese Methode fallen zu lassen, deren theoretische Berechtigung ich aber zugebe.

D. Wie verhält es sich mit dem locker gebundenen Harneisen beim Tier?

1. Huecks Resultate.

Hueck untersuchte den Harn von Hunden, Kaninchen und Ziegen nach seiner schon angeführten Methode und kam dabei zu einem höchst bemerkenswerten Resultat.

a) Versuche an normalen Hunden.

Der Harn eines normalen großen Hundes von 17 kg Gewicht, der täglich ungefähr mit der gleichen Menge blutfreien Kälbermagens ernährt wird, wird sorgfältig aufgefangen und in der beschriebenen Weise verarbeitet.

Tabelle I.

Locker gebundenes Harneisen eines normalen Hundes.

Nr.	Harnmenge ccm	Datum	Darin locker gebundenes Eisen
1	1170	8. I. 05	zusammen enthalten 0,325 mg Fe, d. h. ca.
2	1230	9. „ „	0,162 mg Fe pro die
3	1210	12. „ „	enthalten 0,123 mg Fe
4	1200	13. „ „	„ 0,109 „ „
5	1220	28. „ „	zusammen 0,302 „ „ d. h. ca. 0,151 mg Fe
6	1210	29. „ „	pro die
7	1290	30. „ „	„ 0,405 „ „ d. h. ca. 0,202 mg Fe
8	1110	31. „ „	pro die
9	1150	1. II. „	„ 0,342 „ „ d. h. ca. 0,171 mg Fe
10	1350	2. „ „	pro die
11	1230	3. „ „	enthalten 0,141 „ „
12	970	6. VII. „	„ 0,150 „ „
13	820	9. „ „	„ 0,270 „ „
Durchschnitt:			0,166 mg Fe pro Tag

Also ergibt sich nach Hueck im Durchschnitt eine tägliche Ausscheidung von **0,166 mg locker gebundenem Eisen**, während die Gesamtmenge des locker und fest gebundenen Harneisens nach früheren Versuchen von Goswin Zickgraf (64) an diesem Hunde ca. 1 mg Fe betrug. Die Menge des locker gebundenen Harneisens beträgt danach beim normalen Hunde **16,6 %** des Gesamteisens des Harns.

b) Versuche an normalen Kaninchen.

Die 24stündige Harnmenge eines ersten, etwa 2 kg schweren Kaninchens, das mit der gewöhnlichen Rüben- und Grünfütterung ernährt wird, wird sorgfältig gesammelt und in gleicher Weise verarbeitet. Da es geringe Portionen sind, werden mehrere zusammen untersucht, in gleicher Weise bei einem zweiten und dritten Kaninchen.

Resultat: Im normalen, 24stündigen, 250 bis 400 ccm betragenden Kaninchenharn wurde von Hueck eine Mittelzahl von **0,907 mg locker gebundenem Eisen** gefunden, also noch weit mehr als beim Hunde.

c) Versuche mit normalem Ziegenharn.

Drei unter gleicher Nahrung stehende Ziegen werden katheterisiert. Von allen zusammen werden nur 240 ccm Harn gewonnen, die etwa einem viertel Tagesquantum eines Tieres entsprechen dürften. Darin wurden von Hueck 0,434 mg Fe in lockerer Bindung gefunden. Die tägliche Harnausscheidung der Ziege zu 1 Liter angenommen, was bei Grünfutter nicht zu hoch gerechnet ist, ergibt **1,8 mg locker gebundenes Eisen.**

2. Eigene Versuche.

Herr Prof. Honcamp stellte mir gütigst einige Tagesportionen Harn von zwei in der hiesigen landwirtschaftlichen Versuchsstation unter Stoffwechselversuchen stehenden Hammeln zur Verfügung.

Die Tiere bekamen je 1000 g Kleeheu und 8 g NaCl, später Preßkuchen, dann wieder Grünfutter. Unsere Harnportionen stammen aus der Preßkuchenperiode.

Resultat: In der täglichen Harnmenge eines Hammels bei Preßkuchenfütterung fanden sich im Durchschnitt **0,16 mg locker gebundenes Fe.** Es ist denkbar, daß bei Grünfutter diese Menge beträchtlicher sein würde.

In einer Portion Ochsenharn, $1^1/_2$ Liter betragend, die mir in liebenswürdigster Weise Herr Geh.-Rat Prof. Dr. Kellner aus Möckern i. S. zugehen ließ, fand ich nicht weniger als 7,30 mg Fe locker gebunden. Auf die ganze Tagesmenge umgerechnet ergeben sich **43,8 mg Fe locker gebunden.**

Kurz vor Abschluß meiner Arbeit stellte ich nach meiner oben angegebenen Methode auch einige Versuche mit normalem Hundeharn an und fand darin fast 10mal soviel locker gebundenes Eisen als Hueck. Offenbar ist die Art der Fütterung von großem Einfluß auf die Menge des locker gebundenen Eisens. Leider war es mir nicht mehr möglich, eine größere Reihe solcher Versuche bei verschiedener Fütterung anzustellen, aus der ich einen sicheren Schluß auf die Richtigkeit meiner Resultate hätte ziehen können.

Jedenfalls geht aus den vorliegenden Versuchen klar hervor, daß bei einer Reihe von Tierarten im normalen Harn stets quantitativ meßbare Mengen locker gebundenes, durch Schwefelammonium in der Hitze fällbares Eisen täglich ausgeschieden werden.

E. Das Verhalten des locker gebundenen Harneisens beim Menschen.

Die Resultate der Untersuchungen, die in diesem Abschnitt zur Besprechung gelangen, haben, wie ich glaube, nicht nur theoretisches, sondern auch praktisches Interesse. Ich muß dabei durchaus die Versuche von Hueck mit berücksichtigen.

1. Das Verhalten im normalen Menschenharn.

Wie in der Einleitung schon erwähnt, versuchten ältere Forscher, das Harneisen als Schwefeleisen durch Zusatz von $(NH_4)_2S$ zum frischen Harn zu bestimmen. Mit wenigen Ausnahmen geben diese Autoren an, niemals meßbare Mengen Eisen auf diese Weise im Menschenharn gefunden zu haben.

Hueck hat nun in einer Reihe von etwa 30 aufs genaueste ausgeführten Analysen normalen Menschenharn auf locker gebundenes Eisen untersucht. Er benutzte dazu meist seinen eigenen Harn. Er sagt: „Meine Ernährung war eine mittlere, durchweg regelmäßige, gemischte Kost, aber wohl noch mehr vegetabilische als animalische. Meine tägliche Harnmenge war gering, da ich nur wenig Flüssigkeit zu mir nahm, besonders fast gar keinen Alkohol; sie betrug durchschnittlich 1 l, blieb aber meist unter diesem Werte.[1]) Im übrigen bin ich ein großer, völlig gesunder, normaler Mensch von 23 Jahren; mein Körpergewicht beträgt etwa 74 kg. Mein Harn war stets als ‚normal' zu bezeichnen, d. h. von gewöhnlichem spezifischem Gewicht und der gewöhnlichen Farbe, dabei frei von abnormen Bestandteilen. Er wurde unfiltriert verarbeitet." Die Verarbeitung geschah in der oben erwähnten Weise.

Hueck führt nun folgende Tabellen an:

Tabelle II.

I. Untersuchung von Huecks eigenem Harn auf locker gebundenes Eisen:

1.	1680 ccm	(vom	1.	III.	05):	unmeßbare Spuren von Fe,
2.	1450 „	(„	2.	„	„):	„ „ „ „
3.	1390 „	(„	3.	„	„):	„ „ „ „
4.	1030 „	(„	26.	VI.	05):	keine Färbung mit Rhodan,
5.	790 „	(„	27.	„	„):	kaum merkliche Färbung mit Rhodan (unter 0,08 mg Fe)
6.	1100 „	(„	28.	„	„):	keine Färbung mit Rhodan,
7.	1150 „	(„	20.	VII.	05):	keine meßbaren Spuren von Fe.

[1]) Siehe Tabelle II.

II. Untersuchungen des Harnes des Institutsdieners auf locker gebundenes Eisen:

1. 1450 ccm (vom 28. IV. 05): unmeßbare Spuren von Fe,
2. 1210 „ („ 29. „ „): „ „ „ „
3. 1470 „ („ 30. „ „): „ „ „ „
4. 1220 „ („ 1. V. „): „ „ „ „
5. 1340 „ („ 2. „ „): „ „ „ „
6. 1110 „ („ 27. VI. „): keine Reaktion mit Rhodan,
7. 1200 „ („ 28. „ „): „ „ „ „

Hueck kommt zu dem Schluß, daß ein 24stündiges Erhitzen mit Schwefelammonium das im normalen Menschenharn sicher vorhandene Eisen nicht frei zu machen vermag, daß also bei Enthaltung von besonders bluthaltiger Kost im normalen menschlichen Harn niemals meßbare Mengen locker gebundenen Eisens durch seine Methode nachgewiesen werden.

Zu demselben Ergebnis gelangt R. Abeles (72) in seiner ein Jahr später, 1906, erschienenen Arbeit. Er sagt darin: „Ferner gelang es mir ebensowenig wie Werner Hueck, in gesunden Harnen je locker gebundenes Eisen aufzufinden."

Auch meine mit derselben Methode angestellten Nachprüfungen ergaben dasselbe Resultat.

Wir können also den Satz aufstellen, im normalen Menschenharn finden sich im Gegensatz zu den Befunden beim normalen Harn einiger Tierarten bei gewöhnlicher Ernährung niemals meßbare Mengen locker gebundenen Eisens im Sinne Huecks.

Diese Tatsache besitzt nicht nur wissenschaftliches Interesse, sondern, wie wir gleich sehen werden, auch rein praktisches. Dieses ergibt sich aus den bei den Untersuchungen menschlicher Harne bei einigen Krankheiten gefundenen Resultaten.

2. Verhalten des locker gebundenen Harneisens bei einigen Krankheiten.

Ich führe zunächst wieder eine Reihe Hueckscher Untersuchungen an, die er mit seiner Methode am Menschenharn bei Krankheiten anstellte, die alle mit Blutzerfall verbunden waren.

a) Zunächst ein von Prof. Martius im Rostocker Ärzteverein vorgestellter Patient, der an einer außerordentlich typischen paroxysmalen Hämoglobinurie, hervorgerufen durch Abkühlung, leidet. Die nach einem binnen 12 Stunden abgelaufenen Anfall gesammelte Urinmenge, die weder Eiweiß noch Blutfarbstoff enthält, beträgt 3500 ccm.

Nachdem der Harn auf $1^1/_2$ l eingeengt ist, wird er nach der Hueckschen Methode verarbeitet und ergibt **0,52 mg locker gebundenes Eisen.**

Diese bedeutende Steigerung gegenüber der normalen locker gebundenen Eisenmenge ist nach Prof. Kobert wohl so zu erklären, daß bei dem hämoglobinurischen Anfall nicht etwa die Gesamtmenge des gelösten Blutfarbstoffes durch die Nieren ausgeschieden wird, sondern nur der kleine Teil, der nicht von den normalen Abfangorganen des gelösten Hämoglobins aufgenommen und dadurch dem Kreislauf entzogen worden ist. Die abgefangene Portion des Hämoglobins nun zerfällt in diesen Organen weiter, und das sich dabei ergebende Eisen wird z. T. als locker gebundenes Harneisen in den nächsten Tagen durch den Harn entleert.

Mit Rücksicht auf diese Anschauungen Koberts untersuchte Hueck auch einige Fälle von perniziöser Anämie, die in der hiesigen medizinischen Klinik von Professor Martius beobachtet wurden, auf locker gebundenes Harneisen.

b) A. F., Gastwirt, wird am 17. XI. 04 in die hiesige medizinische Klinik in sehr elendem Zustande aufgenommen. Starker Potator. Auffallende Blässe der Haut und Schleimhäute. Blutbefund: Erythrocyten 1200000, Hämoglobin 25 bis 30%. Im frischen Präparat fehlt die Geldrollenbildung; mäßige Poikilocytose, abnorme Blässe der Erythrocyten. Im gefärbten Präparat Normoblasten.

Klinische Diagnose: Anaemia gravis; Blutbefund wie bei perniziöser Anämie; chronischer Alkoholismus.

Der Patient stirbt am 19. XI. abends.

Das Sektionsprotokoll enthält keinen direkten Beweis für, aber auch keinen unbedingten gegen die Annahme einer perniziösen Anämie.

In der 24stündigen Harnmenge dieses Patienten vom 18. XI. fanden sich in 1200 ccm **2,74 mg Fe locker gebunden.**

c) K. M., Tagelöhner, 30 J.; am 2. II. 05 aufgenommen. Patient war bereits vom 6. VII. bis 27. VIII. 04 in Behandlung der Klinik wegen „schwerer Anämie" (Biermer). „Sehr gebessert" entlassen. Patient verrichtete dann schwere Landarbeit. Verschlimmerung gegen Weihnachten.

Blutbefund am 3. II. 05: Erythrocyten 1920000, Leukocyten 5700, Hämoglobin 30 bis 40%. Im gefärbten Präparat (nach May-Grünwald): einige Megaloblasten, mehrere Normoblasten und einzelne freie Kerne. Im frischen Präparat: Blässe der Erythrocyten, keine Mikro- und Makrocyten, Geldrollenbildung aufgehoben.

Klinische Diagnose: Anaemia perniciosa (Biermer).

Die Untersuchung des Harnes ergab:

am 3. II. 05	in 2400 ccm	0,45 mg Fe	}	locker gebunden.
„ 12. „ „	„ 1550 „	0,50 „ „		
„ 22. „ „	„ 1340 „	0,75 „ „		

Der Durchschnitt von 3 Tagen ergibt **0,57 mg locker gebundenes Eisen** pro Tag.

Eine Blutuntersuchung am 23. II. 05 hat fast das gleiche Bild wie anfangs, nur die Zeichen der Biermerschen Anämie noch ausgesprochener; Erythrocytenzahl 1680000. Der Zustand des Patienten verschlechterte sich in der Folgezeit erheblich. Dieser Verschlechterung entsprach das Ansteigen des locker gebundenen Eisens. Der Harn ergab:

am 6. IV. 05 in 1600 ccm 6,17 mg Fe
„ 10. „ „ „ 1200 „ 6,82 „ „
„ 19. „ „ „ 1350 „ 7,44 „ „
} locker gebunden.

Der Durchschnitt dieser 3 Tage ergibt **6,81 mg locker gebundenes Eisen** pro Tag.

Am 19. IV. wurde Patient auf Verlangen nach Hause entlassen und ist dort wahrscheinlich sehr bald gestorben. Jedenfalls hatte Professor Kobert aus dem Harnbefunde schon am 6. IV. die Prognosis pessima gestellt.

d) A. W., Schuster, 49 J. Aufgenommen am 2. V. 05. Schleimhäute sehr blaß; Zahnsaum kaum vorhanden.

Blutbefund am 4. V.: Erythrocyten 1500000, Hämoglobin 40%. Im frischen Präparat: geringe Poikilocytose; im gefärbten Präparat: Megaloblasten.

Klinische Diagnose: Anaemia gravis progressiva (Biermer).

Der Harn zeigte:

am 8. V. 05 in 1240 ccm **1,16 mg Fe**
„ 13. „ „ „ 820 „ **1,33** „ „
} **locker gebunden.**

Am 13. V. wurde auch dieser Patient auf Wunsch entlassen und dürfte nicht mehr allzu lange gelebt haben.

Zu diesen Hueckschen Fällen möchte ich noch zwei von mir untersuchte anfügen.

e) Kapitän Fr. Sch., 65 Jahre alt; Patient erkrankte im Jahre 1870 an Malaria, 1878 am gelben Fieber, seitdem immer gesund gewesen. Seit März 1909 wird Patient zusehends blässer, fühlt sich schwach; die Luft wird knapp, Appetit schwindet. Aufgenommen am 23. IV. in der hiesigen medizinischen Klinik.

Urinstatus: Urin klar, dunkelgelb, sauer; spezifisches Gewicht 1016. Eiweiß in Spuren nach der Unterschichtungsprobe, Kochprobe negativ.

Am 25. IV. Hämoglobingehalt nach Tallquist 50 bis 60%, nach Sahli 30%, korrigiert 35%.

Therapie: Granulae natrii arsenicici $2 \times 0{,}001$. Ferner Acidum muriaticum. 28. IV. Erythrocyten + Leukocyten (mittags 12 Uhr, Verdünnung 1:100). Bürkersche Kammer: 1080000; Thomasche Kammer: 1092000.

29. IV. Leukocyten $9^1/_2$ Uhr (Verdünnung 1:10) Bürkersche Kammer: 3400; Thomasche Kammer: 3300.

1. V. Hämoglobin 50% nach Tallquist.

10. V. Hämoglobin 65% nach Tallquist.

20. V. Erythrocyten 2673000; im gefärbten Blutpräparat mäßige Poikilocytose, keine kernhaltigen Erythrocyten.

Hämoglobin 70% nach Tallquist.

Ich untersuchte den Harn vom 12. V bis zum 18. V. auf den Gesamteisengehalt. Am 18. V. bestimmte ich auch das locker gebundene Eisen und fand in der Tagesportion **0,18 mg Fe in lockerer Bindung.** An diesem Tage betrug das fest gebundene Eisen 0,51 mg, zusammen also 0,69 mg Fe. Das Gesamtharneisen zeigte hier noch normale Werte. Das locker gebundene Eisen betrug 26% des Gesamteisens.

Die klinische Diagnose lautete: Anaemia gravis.

Patient wurde am 20. Mai „sehr gebessert" entlassen. Die nach meinem Harneisenbefunde auf Grund der geringen Menge des locker gebundenen Eisens günstig gestellte Prognose zeigte sich bei einer am 9. VI. angestellten Nachuntersuchung des Blutes bestätigt. In der Krankengeschichte findet sich an diesem Tage die Bemerkung: Hämoglobin 80% nach Tallquist.

f) Werftarbeiter W., der nach kurzer klinischer Beobachtung am 3. VII. 09 in der hiesigen medizinischen Klinik aufgenommen wurde. Er zeigt ein sehr blasses Aussehen.

Urinstatus: goldgelb, Nubekula, Reaktion sauer. Spez. Gew. 1018. Eiweiß vorhanden.

Blutbefund am 14. VII.: Erythrocyten + Leukocyten (Verdünnung 1:100) Bürkersche Kammer: 1582000, Thomasche Kammer: 1736000.

Am 15. VII. Leukocyten: 6400 (Thoma), 5200 (Bürker).

Der Harn wurde vom 22. VII., 23. VII. und 26. VII. auf fest und locker gebundenes Eisen untersucht.

Resultat:

1.	Am	22. VII. 09	in	1000	ccm	**0,31**	**mg**	**Fe**	**locker gebunden.**
2.	„	23. „	„	1730	„	0,36	„	„	
3.	„	26. „	„	1000	„	0,67	„	„	

Leider fehlt hier die erneute Blutuntersuchung. Auch konnte ich den für die Frage des locker gebundenen Harneisens und seiner diagnostischen Bedeutung gewiß interessanten Fall wegen Abschluß meiner Arbeit nicht bis zum Ende verfolgen. Die klinische Diagnose lautete: Anaemia perniciosa, und meine Prognose war pessima.

Ergebnis: Wir sehen also aus dem Angeführten, daß im Harn von an schwerer Anämie leidenden Patienten 2 Portionen von Eisen vorhanden sind, von denen die eine fest gebundene in jedem Harn vorkommt, die andere hingegen so locker gebunden ist, daß sie mit Schwefelammonium ausgefällt werden kann. Diese im normalen Harn des Menschen so gut wie gar nicht vorkommende Portion ist anscheinend bei der echten Biermerschen Anämie eine recht beträchtliche, aber eben nur bei der echten Form. Auffallend ist, daß in anderen Fällen, deren Blutbefund scheinbar das Bild einer schweren Anämie bietet, die aber doch dem Wesen nach von der echten Biermerschen Anämie verschieden sein dürften,

die Werte für das locker gebundene Harneisen sehr niedrig sind, ja daß dabei das Gesamteisen dauernd normale Werte zeigen kann. Wir stehen hier vor Tatsachen, deren völlige Aufklärung eine größere Reihe systematisch durchgeführter Paralleluntersuchungen des Blutes und Harnes erfordert. Wenn sich im Menschenharn durch 24stündiges Erhitzen mit $(NH_4)_2S$ bestimmbare Mengen von Eisen nachweisen lassen, so deutet dies auf einen pathologischen Prozeß hin, bei dem durch den Zerfall irgendeines Fe-haltigen Gewebes, und zwar doch wohl hauptsächlich oder ausschließlich der roten Blutkörperchen, das Eisen in einer anderen als der normalen Bindung durch den Harn zur Ausscheidung kommt. Dieser Schluß dürfte wohl eine gewisse Berechtigung und große klinische Bedeutung haben.

Einige weitere Untersuchungen, die Hueck in dieser Richtung angestellt hat, beliefen sich auf ein 13jähriges junges Mädchen, das am 23. VII. 05 in die hiesige chirurgische Klinik wegen einer schweren Verbrennung eingeliefert wurde.

Im Harn des Mädchens fanden sich am 31. VII. 05 in 250 ccm 0,46 mg locker gebundenes Eisen. Dies entsprach aber noch nicht der gesamten 24stündigen Harnmenge. In dieser dürften, wenn wir sie auch nur auf 400 ccm berechnen, 0,66 mg Fe locker gebunden vorhanden gewesen sein. In den folgenden Tagen wurde das Harnquantum von 24 Stunden sorgfältig gesammelt, und es fanden sich im Harn vom 1. VIII. 0,82 mg Fe locker gebunden. Der Durchschnitt beider Tage ergibt **0,74 mg Fe pro 24 Stunden locker gebunden.**

Am 2. VIII. 05	in 650 ccm	0,30 mg Fe		
„ 3. „ „	„ 650 „	0,41 „ „		
„ 4. „ „	„ 800 „	0,34 „ „	}	locker gebunden.
„ 7. „ „	„ 380 „	0,59 „ „		
„ 15. „ „	„ 875 „	0,35 „ „		
„ 1. IX. „	„ 830 „	0,34 „ „		

Durchschnitt von 6 Tagen 0,39 mg locker gebundenes Fe pro 24 Stunden.

Aus diesen Zahlen kann man die Schlußfolgerung ziehen, daß auch der stärkere Blutzerfall, der bei ausgedehnten Verbrennungen eintritt, analog dem stärkeren Blutzerfall bei perniziöser Anämie die Ausscheidung von locker gebundenem Harneisen vermehrt.

Bei einem Fall von Myxödem fand Hueck in der 24stündigen Harnmenge eines Kindes

am 10. VII. 05	in 450 ccm	0,43 mg Fe	}	locker gebunden.
„ 18. „ „	„ 400 „	0,33 „ „		

Durchschnitt von 2 Tagen 0,38 mg locker gebundenes Fe pro 24 Stunden.

Dadurch, daß die Eltern ihren Wohnsitz änderten, konnte der Fall nicht weiter beobachtet werden, insbesondere konnte die interessante Frage der nunmehrigen Anwendung der Thyreoidtherapie auf die Eisenzahlen nicht mehr entschieden werden. Jedenfalls genügen die Analysen, um eine Vermehrung des Harneisens auch bei Myxödem wahrscheinlich zu machen.

Ein an einer leichten Chorea minor leidendes 4jähriges Kind zeigte in 650 ccm 24stündigen Harnes **0,32 mg Fe locker gebunden.**

In welcher Beziehung die beiden letztgenannten Krankheiten zum vermehrten Blutzerfall stehen, ist nicht sicher zu sagen.

Im Harn einer an Diabetes leidenden älteren Frau, deren Harn aber nur Traubenzucker, kein Aceton und keine Säuren enthielt, konnte Hueck keine größeren Spuren von mit Schwefelammonium nachweisbarem Eisen als im normalen Harn finden.

Bei einem 12jährigen Mädchen mit Oxybuttersäure, Acetessigsäure und viel Zucker im Harn fand Prof. Kobert 3 Tage vor dem Tode **0,97 mg Fe locker gebunden** pro 24 Stunden.

Weiter kann ich einen von mir untersuchten Fall von Diabetes anführen, der den Arbeiter W., 34 Jahr alt, betraf. Er wurde am 21. VI. 09 in der hiesigen medizinischen Klinik aufgenommen.

Urinstatus vom 22. VI.: Urin sehr hell, klar, stark sauer, eiweißfrei, enthält 6% Zucker sowie etwas Aceton.

Ich fand

am 27. VI. 09 in 3200 ccm 1,26 mg Fe
„ 28. „ „ „ 2500 „ 0,81 „ „ } locker gebunden.

Im Durchschnitt pro 24 Stunden **1,03 mg locker gebundenes Eisen.**

An beiden Tagen Aceton reichlich vorhanden, daneben auch Acetessigsäure. Die Zuckermengen betrugen 1,7% und 1,1% bei kohlehydratfreier Kost.

Am 1. VII. 09 in 1300 ccm 0,39 mg Fe
„ 2. „ „ „ 1700 „ 1,36 „ „ } locker gebunden.

Im Durchschnitt pro 24 Stunden **0,88 mg locker gebundenes Eisen.**

An beiden Tagen Aceton und Diacetsäure vorhanden, Zuckermenge 0,8% und 0,9%.

Diese Resultate passen sehr gut zu denen früherer Untersuchungen, die zeigten, daß es Diabetesformen mit Vermehrung des Gesamteisens im Harn gibt. Die ersten Angaben darüber machte Prof. Koberts Schüler Damaskin. Eine Abhängigkeit von dem Zuckergehalt und der Säurequantität aber zeigen meine Zahlen keineswegs.

Nicht unerwähnt möchte ich in der Literatur sich findende interessante Angaben von Abeles (72) über zwei Fälle von Hyperglobulie (Polycythaemia rubra) lassen.

Fall I ist von Abeles nur auf das Gesamteisen untersucht, da ihm die Arbeit von Hueck noch nicht bekannt war. Das Resultat wird uns im nächsten Kapitel beschäftigen.

Fall II. Aus dem Status: Patient ist deutlich im Gesicht und am Rumpf cyanotisch, daselbst ausgedehnte Venen. Leber vergrößert, Milz desgleichen, hart.

Die Zählung ergibt 7000000 rote Blutkörperchen. Der Harn enthielt $1^1/_2$ p. M. Albumosen nach Esbach, sonst keine abnormen Bestandteile. Im Sediment fanden sich hyaline und einige wenige granulierte Zylinder.

Die Eisenbestimmung ergab folgende Werte:

in 1120 ccm 0,23 mg Fe
„ 1280 „ 0,29 „ „ } locker gebunden.

Durchschnitt **0,26 mg locker gebundenes Eisen** pro 24 Stunden.

An 3 darauf folgenden Tagen fand Abeles kein locker gebundenes Eisen. Er bediente sich übrigens der gleichen Methode wie Hueck. Ob nun in diesem Falle das Auftreten von locker gebundenem Eisen im Harn durch die offenbar bestehende Nephritis oder durch die therapeutischen Maßnahmen (am 1. und 2. Tage je eine Injektion von 0,064 Natriumkakodylat, an den folgenden Tagen Anwendung von Röntgenstrahlen in der Milzgegend) bedingt war, bleibt unentschieden.

Schluß. Es ist ein Verdienst von Prof. Kobert, daß er durch Hueck die Existenz von locker gebundenem Harneisen bei Tieren und kranken Menschen hat nachweisen lassen. Nachdem ich diese Angaben bestätigt und erweitert habe, hoffe ich, daß die Physiologen, Pathologen und innern Kliniker dieser hochinteressanten Frage diejenige Aufmerksamkeit zuwenden werden, die ihr gebührt.

III. Kapitel.

Fest gebundenes und Gesamtharneisen.

Neben dem soeben ausführlich besprochenen locker gebundenen Harneisen, dessen Menge in einigen normalen Tierharnen stets quantitativ bestimmbar, aber im normalen Menschenharn gleich Null ist und nur bei einigen Krankheiten ansteigt, findet sich als größerer Anteil des Gesamtharneisens das organisch fest gebundene Eisen. Es hat eifriger Forschungen bedurft, bevor man den Weg fand, dieses quantitiv zu bestimmen.

A. Einiges über die bisherigen Methoden.

Auf die bisherigen Methoden und ihre zahlreichen Modifikationen hier näher einzugehen, würde mich zu weit führen. Die beigefügte, nach der zeitlichen Folge geordnete Tabelle III soll einen kurzen Überblick der Untersuchungsmethoden geben; sie findet sich etwas unvollständiger auch bei Hueck.

Tabelle III.

Jahr	Autor	Trockne Veraschung	Veraschung auf nassem Wege	Fällungen	Reduktionsverfahren	Bestimmung des Eisens	Resultat
1841	Becquerel	—	—	Zum frischen Harn $(NH_4)_2S$ zugesetzt	—		Kein Eisen!
1850	Mayer	—	—	Ebenso	—		Fe —, auch +
1852	Ihring	—	—	Ebenso	—		Kein Eisen!
1878	Hamburger	Das Harnquantum zur Trockne eingedampft, verkohlt, Kohle mit rauchender HCl übergossen, auf dem Filter ausgewaschen, mit etwas verdünnter H_2SO_4 versetzt und vollständig verascht. Zur Lösung des so erhaltenen Eisenoxydes wird ein Gemisch von konz. $H_2SO_4 + H_2O$ benutzt	—	—	Im Kohlensäurestrom mit schwefliger Säure reduziert	Titration mit Kaliumpermanganat	3,6 mg Fe pro die beim Menschen
1881	Kunkel	—	—	Durch HCl im normalen Harn die Harnsäure gefällt, damit auch das in dieser Form darin enthaltene Harneisen	—		Von Damaskin widerlegt!
1882	C. F. Müller	Das gleiche Verfahren wie Hamburger	—	—	cf. Hamburger		10,5 mg Fe pro die
1887	Walter	Der eingedampfte Harn in einer Platinschale verkohlt. Die Asche mit konz. HCl unter Erwärmen behandelt, filtriert	—	Im Filtrat das Eisen mit Ammoniak als Eisenoxydhydrat gefällt	Im Kohlensäurestrom mit Zink reduziert	Titriert mit Chamäleonlösung	0,9—10,1 mg Fe pro die

1889	Gottlieb	Harn eingedampft und verbrannt. Die weiße Harnasche mit heißem H_2O ausgewaschen und mit verd. HCl gelöst	—	Das Eisen wird bei Gegenwart von Zink mit Ferrocyankalium als Berliner Blau gefällt, sodann mit heißer verd. Kalilauge versetzt und mehrmals mit HCl gelöst und mit Ammoniak gefällt		Die Wägung erfolgt als Eisenoxyd	**2,59 mg Fe** pro die
1891	Damaskin unter Kobert	Harn eingeengt, getrocknet, in Platinschale verkohlt. Kohle mit H_2O u. verd. HCl ausgezogen, Filtrat eingeengt. Kohle im Glühtiegel verascht. HCl-Lösung + eingeengtes Filtrat mit NH_3 neutralisiert	—	Die neutralisierte Lösung mit $(NH_4)_2S$ gefällt, filtriert. Rückstand geglüht, mit konz. H_2SO_4 gelöst	Die Lösung im Kolben mit abgewogener Menge Zink versetzt und im Kohlensäurestrom reduziert	Titriert mit Kaliumpermanganat	**1,0 mg Fe** pro die
1891	Kumberg unt. Kobert	Das gleiche Verfahren wie Damaskin	—	Wie bei Damaskin			**0,63 mg Fe** pro die
1891	Busch unter Kobert	Das gleiche Verfahren wie Damaskin	—	Wie bei Damaskin			**1,06 mg Fe** pro die
1900	Nicola	Hamburgers Methode, ersetzt aber beim Verkohlen HNO_3 zu, um den Prozeß zu beschleunigen und weiße Asche zu erzielen	—				**1,13 mg Fe** pro die
1901	Hoffmann unter Kobert	Dann Trocknen, Veraschen und Lösen des Eisens mit Kaliumsulfat	Oxydation auf nassem Wege durch Zusatz von Salpetersäure, Ammoniumnitrat u. Schwefelsäure	Fällung mit Ammoniak, Schwefelammonium	Reduktion der schwefelsauren Lösung mittels Zink im Kohlensäurestrom	Titration mit Kaliumpermanganat	**1,09 mg Fe** pro die

Tabelle III (Fortsetzung).

Jahr	Autor	Trockne Veraschung	Veraschung auf nassem Wege	Fällungen	Reduktionsverfahren	Bestimmung des Eisens	Resultat
1902	Zickgraf unter Kobert	Dann Filterrückstand getrocknet und geglüht, am Gebläse mit Kaliumbisulfat zusammengeschmolzen. Mit H_2O ausgezogen, Filtrat eingeengt, Rückstand geglüht	—	Zu 500 ccm Hundeharn ca. 70 ccm einer verd. Eiweißlösung, mit einigen Tropfen verd. Essigsäure versetzt, gekocht, Niederschlag filtriert	Mit H_2SO_4 und Zink unter Luftabschluß reduziert	Titriert mit Kaliumpermanganat	1 mg Fe pro die beim Hunde
1902	Neumann	—	Um größere Mengen Harn quantitativ zu konzentrieren, läßt man den mit HNO_3 versetzten Harn durch Hahntrichter tropfenweise zu siedender konz. HNO_3 fließen. Eingeengt bis auf ca. 50 ccm. Dazu unter Erhitzen ca. 10 ccm Säuregemisch (konz. HNO_3 + konz. H_2SO_4 āā), dann durch Hahntrichter tropfenweise weiter Säuregemisch zu bis zur schwach Gelbfärbung der Flüssigkeit	Dann wird durch Zusatz von Zinkphosphat und Ammoniak ein Niederschlag erzeugt, der quantitativ alles Eisen mitfällt. Niederschlag in heißer verd. HCl gelöst		Jodometrische Bestimmung durch Titration mit Natriumthiosulfat	0,98 mg Fe pro die
1905	Hueck unter Kobert	—	Harn auf ein geringes Volumen eingeengt, dann 100 ccm HNO_3 u. H_2O_2 āā hinzugefügt, gekocht, bis die Flüssigkeit hellgelb bis weißlich wird. Dann mit NH_3 neutralisiert	Dazu ca. 50 ccm $(NH_4)_2S$ einige Stunden auf dem Wasserbade erhitzt, dann filtriert. Filterrückstand in ca. 20 ccm verd. H_2SO_4 gelöst und ebensoviel 3% H_2O_2 hinzugefügt		Dann Bestimmung des Eisens als Rhodaneisen colorimetrisch	0,72 mg Fe pro die

B. Eigene Methode.

1. Veraschung und Titration.

Für meine Untersuchungen, die sich in erster Linie auf normalen Hundeharn erstreckten, habe ich mich anfangs der Neumannschen Methode bedient, deren Gang in obiger Tabelle geschildert ist. Jedoch waren die Analysen für mich — vielleicht infolge mangelnden Geschickes — so zeit- und materialraubend, daß ich bald zu folgender Modifikation überging.

Zu der eingedampften Portion Hundeharn wurden ca. 50 ccm konz. HNO_3 zugesetzt. Die Säure von der Firma Kahlbaum, Berlin, war eisenfrei. Der sich bald schwarz färbende Harn wurde zur Sirupdicke eingedampft. Dieser Brei wurde mit etwas Aqua dest. aufgenommen und mit dem gleichen Quantum Zinkreagens (vgl. Neumann) versetzt. Der so entstandene Niederschlag wurde auf einem eisenfreien Filter gesammelt, das Filtrat auf Eisen geprüft, Filter im Trockenschrank getrocknet und dann im Glühtiegel verbrannt. Der Glührückstand wurde mit etwas verdünnter Salpetersäure aufgenommen und schließlich das Eisen jodometrisch bestimmt. Die Resultate, die ich damit erzielte, waren entschieden brauchbar, doch es bestand der Zweifel, ob wirklich alles Eisen aus seiner festen Bindung zur quantitativen Bestimmung frei gemacht war. Ich ging daher von dieser Modifikation der Neumannschen Methode ab und zu folgender Methodik der Harnverarbeitung über.

Meist wurde der Harn von zwei aufeinander folgenden Tagen auf ein kleines Volumen auf dem Wasserbade eingedampft, dann mit 60 ccm starker eisenfreier Salpetersäure versetzt und so lange auf dem Wasserbade erhitzt, bis das Ganze fast ein gelber, starrer Brei war. Dieser wurde jetzt auf einem Sandbade in einer kleineren Porzellanschale zur Trockne gebracht und verkohlt. Nach dem Abkühlen wurde die schwarze Masse mittels Glasspatels auf ein eisenfreies Filter gebracht und mit heißem Wasser gewaschen. Das Filtrat wurde eingeengt, der Filterrückstand geglüht und in eisenfreier verdünnter Mineralsäure (sowohl HNO_3 als HCl waren brauchbar) gelöst, filtriert und die vereinigten Filtrate mit NH_3 neutralisiert. Dann wurde das in Lösung befindliche Eisen mit $(NH_4)_2S$ gefällt. Der schwarz-

grüne Schwefeleisenniederschlag, der stets etwas Kalk (als Phosphat) einschloß, wurde auf einem Fe-freien Filter gesammelt, mit kochendem Wasser gewaschen und noch feucht mit 5%iger eisenfreier HCl gelöst. Das so erhaltene völlig klare Filtrat wird mit 5 ccm (später nur mit 2 ccm) H_2O_2 $^1/_2$ bis $^3/_4$ Stunde gekocht, um das Eisenchlorür zu Eisenchlorid zu oxydieren. Nach dem Abkühlen wurden dann 2 g Jodkalium zugesetzt, wobei stets Gelb- und Braunfärbung durch abgespaltenes Jod eintrat. Die Menge desselben wurde durch Titration mittels Natriumthiosulfat nach Zusatz von einigen Tropfen frischer Stärkelösung als Indicator bestimmt. Benutzt wurde $^n/_{100}$-Lösung, die gegen Kaliumbichromat eingestellt wurde.

Berechnung: $Na_2S_2O_3 + 5\,H_2O = 248$. Also in 1 l Normallösung sind 248 g und in 1 ccm 248 mg $Na_2S_2O_3$; in 1 l $^n/_{100}$-Lösung sind dann 2,48 mg $Na_2S_2O_3$.

In 1 l Normaleisenlösung sind 55,9 g Fe,
„ 1 ccm „ „ 55,9 mg Fe,
„ 1 ccm $^1/_{100}$ „ „ 0,559 mg Fe.

Da nun 1 ccm der $^n/_{100}$-Thiosulfatlösung 1 ccm der $^n/_{100}$-Eisenlösung entspricht, ist für jeden verbrauchten Kubikzentimeter Natriumthiosulfatlösung 0,559 mg Fe zu berechnen.

Im Verlaufe meiner weiteren Untersuchungen kam ich in dem Bestreben, einen möglichst geringe Zeit und kleinen Apparat in Anspruch nehmenden Analysengang zu finden, zu gewissen Modifikationen, die eine Harneisenanalyse auch einem klinischen Laboratorium ermöglichen.

Eine Tagesportion Harn wird mit 30 ccm konz. eisenfreier HNO_3 versetzt und in einer großen Porzellanschale auf dem Wasserbade eingeengt. Dann wird die Flüssigkeit in einer kleinen Porzellanschale auf dem Sandbade bei großer Flamme getrocknet und bei kleiner Flamme verkohlt. Die Kohle wird mit Hilfe eines Glasspatels in einen Glühtiegel gebracht; die der Schale noch anhaftende Kohle wird mit heißem Wasser aufgenommen und mit Hilfe eines Gummiwischers in einen Glühtiegel gebracht. Dieser kommt bis zur Trockne aufs Wasserbad. Dann werden beide Tiegel geglüht. Glührückstand wird mit ca. 30 ccm 10%iger eisenfreier Salzsäure gelöst, im Erlenmeyerkolben mit 2 ccm H_2O_2 $^3/_4$ Stunde gekocht. Nach dem Erkalten werden 2 g Jodkalium und einige Tropfen frischer Stärkelösung hinzugefügt. Dann erfolgt die Titration mit $^1/_{100}$ Natriumthiosulfatlösung.

Dieser Analysengang erfordert sehr wenig Apparate und Material, ebenso einen geringen Aufwand an Arbeit und Zeit; er ist in 8 bis 12 Stunden erledigt.

2. Die Dialyse.

Trotzdem die Verarbeitung des Harnes von Herbivoren und des Diabetikerharnes mit dieser Methode nicht entfernt die Schwierigkeiten bot, wie sie sich mir bei Anwendung der Neumannschen Säuregemischveraschung zeigten, so sann ich doch darauf, noch eine weitere Erleichterung für derartige Analysen zu finden. Da brachte mich Professor Kobert auf den Gedanken, den Harn vor der Veraschung der Dialyse zu unterwerfen, da nach Zickgrafs Versuchen das Harneisen sich wie ein Kolloid verhält. Bisher hat noch kein anderer Autor über Harneisen sich mit der Frage beschäftigt, ob das Harneisen in krystalloider oder kolloider Form auftritt. Da er im Menschenharn mit den üblichen Eisenreagenzien nicht nachweisbar ist, so ist es wahrscheinlich, daß es kolloid vorhanden ist. Es schien mir nicht uninteressant, diese Frage bei meinen Versuchen mit zu beantworten und gleichzeitig dadurch meine einfache Versuchstechnik eventuell noch zu vereinfachen.

Aus einem Glaszylinder von ca. 20 ccm Durchmesser wurde der Boden herausgeschnitten und durch fest umgebundenes Pergamentpapier in doppelter Lage ersetzt. Dieser so mit einer semipermeablen Membran versehene Zylinder, der mehrere Liter Flüssigkeit fassen konnte, hing bis zu einem Viertel seiner Höhe in einem wassergefüllten Porzellangefäß, das durch konstanten Zufluß immer frisches, eisenfreies Wasser erhielt.

Für normalen Tier- und Menschenharn bestanden die durch 24stündige Dialyse erzielten Vorteile nur darin, daß sich die Veraschung des salzärmer gewordenen Harnes schneller vollzog und die Menge der Kohle oft eine auffallend geringe war. In die Augen springender war der bedeutende Vorzug dieser Methode bei dem Veraschen von Herbivoren- und Diabetikerharn. Die sonst leicht überschäumende, mit HNO_3 versetzte Flüssigkeit konnte ohne Verlust zur Trockne und zum Verkohlen gebracht werden; die sonst kaum zu bewältigende, poröse Kohlenmasse war hierbei geringer und konnte in zwei kleinen Tiegeln geglüht werden.

So freudig ich auch diese Modifikation meiner Methode begrüßte, so kam mir doch immer wieder der Gedanke, es könne bei dieser Manipulation Eisen verloren gehen. Ich stellte daher folgenden Versuch an.

Von 1000 ccm Hundeharn wurden, nachdem er gut durchgeschüttelt war, 500 ccm nach Zusatz von 15 ccm konz. HNO_3 in den Dialysator gebracht und 24 Stunden der Dialyse unterworfen, während die anderen 500 ccm mit 30 ccm konz. HNO_3 versetzt und in der oben geschilderten Weise weiter verarbeitet wurden. Die dialysierte Portion wurde dann noch mit 15 ccm HNO_3 versetzt und genau demselben Analysengange unterworfen.

Resultat: Bei beiden Portionen wurden beim Titrieren genau 2 ccm $^1/_{100}$ Natriumthiosulfatlösung verbraucht, d. h.

Portion I. 500 ccm (24 Std. dialys.) 0,93 mg Fe,
Portion II. 500 „ (nicht dialys.) 0,93 „ „

Ein zweiter, in gleicher Weise angestellter Versuch ergab:

Portion I. 500 ccm (24 Std. dialys.) 1,36 mg Fe,
Portion II. 500 „ (nicht dialys.) 1,30 „ „

So ist in der Tat bewiesen, daß der Harn in 24stündiger Dialyse keine Einbuße an Eisen erleidet, und daß das Eisen in kolloider Form im Harn enthalten ist, worauf schon Zickgrafs Versuche hinwiesen. Diese Tatsache ist theoretisch und praktisch von großem Interesse.

Nicht unerwähnt will ich lassen, daß ich alle Reagenzien, die ich zu meinen Analysen verwandte, öfter auf Eisen prüfte (Rhodanprobe) und im aschefreien Filter mit Hilfe der colorimetrischen Methode 0,0015 mg Fe fand, also einen Wert, der, namentlich da ich immer die gleichen Filter benutzte, vollkommen in der Fehlergrenze liegt. Die Methodik machte eine Korrektur nötig. Zu der Eisenlösung wurde, wie schon erwähnt, H_2O_2 im Überschuß zugesetzt. Der größte Teil davon wurde durch Kochen entfernt. Der Rest ist imstande, aus dem zugefügten KJ Jod frei zu machen. Durch vielfache blinde Versuche (ca. 30 ccm $10^0/_0$ige HCl + 20 ccm Aqua dest. + 2 ccm H_2O_2, $^1/_2$ bis $^3/_4$ Stunde gekocht, nach Abkühlen mit 2 g JK versetzt und mit $^1/_{100}$ Natriumthiosulfatlösung titriert) konnte ich feststellen, daß die Korrektur 0,32 mg betrug,

also ziemlich hoch war. Aber da ich stets gleiches Material und immer das gleiche Quantum davon benutzte, erlitt die Genauigkeit meiner Resultate keine Einbuße.

C. Resultate der Untersuchungen über organisch fest gebundenes und Gesamtharneisen.

1. Bei einigen Tieren.

C. Jakobj (39) fand 1891 bei einem Hunde von 12,8 kg Gewicht das Mittel für drei Normaltage zu 1,18 mg Fe. (Wenn ich Fe sage, meine ich natürlich Gesamtharneisen, da man ja von fest gebundenem erst sprechen kann, seit Hueck auf das locker gebundene Harneisen aufmerksam gemacht hat; allerdings ist ja das locker gebundene Harneisen des Hundes im Verhältnis zum fest gebundenen im normalen Harn so gering, daß sich die Begriffe des fest gebundenen und des Gesamtharneisens hier fast decken.) Jakobj gibt für weitere 5 Normaltage einen Durchschnitt von 1,17 mg Fe und für noch 4 Tage einen solchen von 0,87 mg Fe an.

1902 erhielt Zickgraf (64) in unserem Institute auf dem Wege der nassen Veraschung von 10 Analysen im Hundeharn einen Durchschnittswert von 1,09 mg Fe pro die, während er mit seiner Fällungsmethode (siehe chronologische Tabelle der Methoden) einen ganz entsprechenden Durchschnitt für weitere 10 Tage bekommt, nämlich 1,001 mg Fe pro die.

Ich erhielt bei einer Versuchsreihe, die ich an einem etwa 20 kg schweren Hund mit meiner ersten Fällungsmethode anstellte, für eine erste Reihe einen Durchschnittswert für 18 Tage von 3,94 mg Fe pro die, bei einer zweiten am selben Hunde einen Durchschnitt von 0,74 mg Fe pro die für 14 Tage, bei einer dritten Reihe für weitere 13 Tage 0,70 mg Fe pro die. Später untersuchte ich den Harn eines anderen 21 kg schweren Hundes mit meiner zuletzt angegebenen Methode und fand bei einer ersten Reihe als Mittelwerte für 18 Tage 2,52 mg Fe pro die, bei einer zweiten Reihe von 13 Tagen 1,06 mg Fe pro die und bei einer dritten Reihe von 12 Tagen 0,92 mg Fe pro die.

Daß diese Werte so differieren, mag nicht nur an der verschiedenen Methodik liegen, sondern noch viel mehr, wie wir im nächsten Kapitel sehen werden, an der verschiedenen Ernährung des Hundes und an dem sich nicht immer gleich bleibenden Befinden der Tiere. Aus den im nächsten Kapitel an-

geführten Tabellen geht deutlich hervor, daß das Harneisen beim Hunde nicht kontinuierlich, sondern mehr schubweise, ich möchte fast sagen mit periodischen Schwankungen entleert wird. Es ist daher einerseits nicht angängig, eine Reihe nur aus 2 bis 3 Tagen bestehen zu lassen, andererseits aber auch nicht korrekt, falls man die Ausscheidung Tag für Tag kontrollieren will, etwa den Harn von 2 Tagen zusammen zu mischen und für jeden der beiden Tage die Hälfte des Eisens der Gesamtmenge anzusetzen. Vielmehr ist es, um die täglichen, oft nicht unbeträchtlichen Schwankungen nicht zu übersehen, ratsam, jede Tagesportion für sich zu untersuchen.

Die Vorbedingungen für meine Versuche waren einwandfrei. Der Hund befand sich bei gleichartiger blutfreier Kost in einer geräumigen Kiste, die vor Beginn meiner Untersuchungen neu mit Zinkblech vollständig ausgekleidet wurde, und dessen deckendes Gitter mit Ölfarbe gestrichen war, so daß der Hund keinen Rost lecken konnte.

Den Harn bekam ich klar, ohne Verunreinigungen und quantitativ, weil die Hunde ihren Urin in eine untergehaltene Schale entleerten.

So ergibt sich, daß die Differenz der Resultate sich daraus erklären läßt, daß beim Hunde die Eisenausscheidung im Harn im hohen Grade von der Fütterungsweise abhängig ist, wie weiter unten noch ausführlich dargetan werden soll. Die Eisenausscheidung geht ferner nicht kontinuierlich vor sich, beträgt aber, wenn man etwa 10 Tage zusammenfaßt, bei gewöhnlicher blutarmer Kost bei einem etwa 20 kg schweren Hunde nach vielen Autoren durchschnittlich **etwa 1 mg Fe pro 24 Stunden.**

Um einen Einblick zu gewinnen, wie sich das Harneisen bei Kaninchen verhält, brachte ich zwei gesunde Tiere in einen Glaskäfig, der mit einem verzinkten Drahtnetz bedeckt wurde. Um gröbere Verunreinigungen durch Heu- oder Kotpartikelchen auszuschalten, goß ich stets den Harn durch ein lockermaschiges zweifaches Tuch. Als Methode der Harnverarbeitung kam meine zuletzt angeführte in Betracht.

Die nachstehende Tabelle zeigt die Resultate meiner Untersuchungen.

Tabelle IV.

Nr.	Harn ccm	Für zwei Tiere mg Fe pro die	Für ein Tier berechnet mg Fe pro die
I.	550	4,35	2,18
II.	745	3,21	1,61
III.	770	2,25	1,13
IV.	500	3,92	1,96
V.	810	1,24	0,62
VI.	840	2,80	1,40
VII.	920	1,00	0,50
VIII.	510	1,02	0,51
IX.	850	0,88	0,44
X.	800	1,10	0,55

Durchschnitt: **1,09 mg Fe für 1 Mittelkaninchen pro 24 Stunden.**

Ich fand also für 10 Tage einen Durchschnitt von 1,09 mg Fe pro die für ein Kaninchen, d. h. eine im Verhältnis zum Gewicht des Tieres verglichen mit dem Hunde ziemlich große Menge. Auch aus dieser Tabelle ist ersichtlich, daß das Harneisen auch beim Kaninchen nicht kontinuierlich in gleich großen Mengen ausgeschieden wird, sondern wie beim Hunde Schwankungen aufweist.

In dem schon im vorigen Kapitel erwähnten Hammelharn fand ich mit der gleichen Methode an 4 Tagen folgende Werte für das Gesamteisen:

Nr.	Harn ccm	Gesamteisen mg Fe pro die
I.	728	2,85
II.	775	2,97
III.	1050	1,23
IV.	1070	2,09

Durchschnitt: 2,29 mg Fe pro Tag und Hammel.

Die durchschnittliche tägliche Harneisenausscheidung beim Hammel beträgt also 2,29 mg.

Wir werden im nächsten Kapitel sehen, daß alle diese Werte nur cum grano salis aufzufassen sind. Sie sind in hohem Grade von der Art der Ernährung abhängig.

In ihrer Arbeit über „Verdauungssäfte und Stoffwechsel" machen Bidder und Schmidt (8) die Angabe, daß sie im Harn ihrer hungernden Katze täglich 1,4 bis 1,7 mg Fe

gefunden haben. Es ist anzunehmen, daß bei Milchfütterung die Menge ungefähr dieselbe, bei Fleischfütterung aber wohl doppelt so hoch sein wird.

In der Literatur fand ich ferner eine Arbeit von Charles Dhéré (66) zitiert, die Angaben über die Ausscheidung von Eisen im Harn von Herbivoren enthält. Er findet für Pferdeharn: 0,36 bis 0,46 mg Fe pro Liter; im Harn der Kuh: 0,44 bis 0,48 mg Fe pro Liter; bei einer Ziege: 0,32 mg Fe pro Liter. Zu der Umrechnung auf den Tag muß man die Harnmenge kennen. Leider war mir das Original dieser Arbeit nicht zugänglich, und ich weiß nicht, welcher Methode sich Verf. bei seinen Untersuchungen bedient hat. Mir erscheinen die gefundenen Werte etwas zu klein, wenn man sie auf die Tagesportion umrechnet, besonders in Hinblick auf Huecks Resultat vom Ziegenharn, der allein etwa 1,81 mg locker gebundenes Eisen pro Liter fand.

Das sind unsere Kenntnisse über das Gesamtharneisen einiger Tierarten. Erwähnen möchte ich noch, daß ich bei meinen Versuchen an den beiden Hunden den Eindruck gewonnen habe, daß die Werte für das Harneisen sofort in die Höhe gingen, sobald die Tiere Durchfall bekamen, was bei länger fortgesetzter Brotkost stets eintrat. Dieses sehr unangenehmen Umstandes wegen habe ich viele meiner Bestimmungen verwerfen müssen.

2. Fest gebundenes Eisen im normalen Menschenharn.

Daß die Frage des fest gebundenen Eisens im normalen Menschenharn zu einem endgültigen Abschluß gelangt ist, habe ich eingangs meiner Arbeit schon erwähnt. Die nebenstehende Tabelle der chronologisch geordneten Resultate der Harneisenforschung beim Menschen zeigt die außerordentlichen Schwankungen der früheren Werte. Erst der Kobertschen Schule ist es gelungen, eine Normalzahl für das Harneisen beim Menschen festzustellen.

Wie ich für den Hundeharn habe behaupten müssen, daß die Menge eines einzelnen Tages keinen Schluß auf den Durchschnitt gestattet, so muß ich dies jetzt auch für den Menschenharn behaupten. Die Schwankungsbreite ist eine sehr beträchtliche, bei mir zwischen 0,41 mg und 1,87 mg liegend. Mein Durchschnittswert stimmt mit dem von Kumberg, Hueck und Abeles gefundenen gut überein. Letzterer findet an 4 Tagen pro die: 0,98 mg Fe; 0,87 mg Fe; 1,02 mg Fe; 0,74 mg Fe; im Durchschnitt also 0,9 mg Fe.

Abeles führt ferner G. v. Wendt, Untersuchungen über den Eiweiß- und Salzstoffwechsel beim Menschen (Skand. Arch. f. Physiol. 17, 211) an, der an 35 Versuchstagen 1,00 mg Fe im Durchschnitt pro die fand. Leider war mir das Original nicht zugänglich.

Tabelle V.

Jahr	Name	Durchschnittszahl pro die mg Fe	Jahr	Name	Durchschnittszahl pro die mg Fe
1849	Fleitmann	3,0	1895	Lapicque	unwägbare Spuren
1867	Boussingault	6,0			
1874	Magnier	7,0	1895	Bunge	0,5—1,5
1878	Hamburger	3,6	1897	Stockmann und Greig	0,97
1882	Müller	10,5			
1887	Walter	0,9—10,1	1900	Nicola	1,13
1889	Gottlieb	2,59	1900	Jolles und Winkler	8,0
1891	Damaskin	1,0			
1891	Kumberg	0,63	1901	Hoffmann	1,09
1891	Busch	1,06	1902	Neumann und Mayer	0,98
1894	Hall	0,5			
1894	Hopkins	3,7	1905	Hueck	0,72
1894	Colasanti und Jacoangeli	2,3	1906	Meinertz	1,0
			1906	Abeles	0,74—1,02

An 6 Tagen untersuchte ich meinen Harn und fand folgende Werte:

Tabelle VI.

Nr.	ccm	Datum	Resultat mg Fe pro 24 Std.
I.	1350	5. V. 09	0,47
II.	1020	6. „ „	0,98
III.	840	7. „ „	1,87
IV.	900	8. „ „	0,53
V.	750	11. „ „	0,41
VI.	800	12. „ „	0,41

Durchschnitt: **0,78 mg Fe pro 24 Stunden** als Menge des Gesamteisens in meinem eigenen Harn.

Gesamtergebnis. Wir sehen also aus dem Vorstehenden, daß die durchschnittliche Eisenausscheidung im Harn eines gesunden, normal ernährten Menschen annähernd **1 mg pro die** beträgt.

Trotz Feststellung dieser Tatsache durch die übereinstimmenden Resultate vieler Autoren, die sich der verschiedensten Untersuchungsmethoden bedienten, finden sich selbst in neueren Lehrbüchern keine oder sehr ungenaue Angaben darüber.

Bei Bunge, Lehrbuch der physiolog. und patholog. Chemie, 4. Aufl., 1898, S. 404 findet sich die Angabe, daß im normalen Harn keine quantitativ bestimmbaren Mengen Eisen vorhanden sind.

In Botazzi, Physiologische Chemie, 1902, deutsch von H. Boruttau, heißt es, der Eisengehalt des Harnes ist vielfach untersucht worden; er sollte zwischen 0,001 und 0,011 $^0/_{00}$ schwanken.

Abderhalden, Lehrbuch der physiologischen Chemie, 1906, erwähnt das Eisen im Harn überhaupt nicht.

Hammarsten sagt in seinem Lehrbuch der physiologischen Chemie, 6. Aufl., 1907, S. 624: Die Angaben über die Menge des Eisens deuten darauf hin, daß diese Menge eine sehr schwankende, von 1 bis 11 mg pro Liter Harn, ist.

In der Biochemie von Dr. F. Röhmann, Berlin 1908, findet sich keine Angabe über das Harneisen.

Landois, Lehrbuch der Physiologie, neu herausgegeben von Rosemann, 12. Aufl., 1909, führt die Angabe von Neumann und Mayer an, wonach 0,93 bis 1,14 mg für den Menschen der 24stündige Durchschnitt ist.

Selbst in dem Nagelschen Handbuch der Physiologie ist das Harneisen in zwei Sätzen abgehandelt und nur auf die außerordentlich schwankenden Werte, von 0,5 bis 11 mg Fe pro Tag hingewiesen.

Von neueren Arbeiten enthält das Buch von Albu-Neuberg, Mineralstoffwechsel, Berlin 1906, die Angabe, daß die Normalzahl für den Menschen 1,00 mg Fe betrage (nichts erwähnt ist dagegen vom locker gebundenen Eisen). Eine weitere Bestätigung findet sich in der Arbeit von Abeles (72) und Meinertz (73).

Eine Angabe über die physiologische Steigerung dieses Wertes von 1 mg Fe pro die findet sich in der Arbeit von G. I. Wychgel, 1904, der Untersuchungen am Harn Schwangerer angestellt hat. Es heißt da, daß Schwangere im Urin mehr Eisen ausscheiden als Nichtschwangere bei gleicher Ernährung. Es wäre sicher eine dankenswerte Aufgabe, mit neueren Methoden weitere Untersuchungen in dieser Richtung anzustellen.

Weiterhin hat man beobachtet, daß eine vermehrte Harnmenge auch mehr Eisen aus dem Körper herausspült.

Schließlich ist auch eine physiologische Steigerung möglich durch eisenreichere Nahrung, und wir müssen wohl die täglichen Schwankungen in der Eisenausscheidung im Harn zu einem gewissen Teile auf Konto der täglich verschiedenen Kost setzen.

Es wäre nicht undenkbar, daß die Ausscheidung des Harneisens auch bei längerer verstärkter Muskeltätigkeit vorübergehend eine Steigerung erfährt, jedoch habe ich in der Literatur solche Angaben nicht finden können.

3. Das Verhalten des festgebundenen und des Gesamteisens bei einigen Krankheiten.

Die Erhöhung des Harneisens, die man bei einigen Krankheiten findet, geschieht weniger durch Steigerung des Normaleisens, als vielmehr durch pathologisch auftretendes locker gebundenes Eisen. Die Menge des fest gebundenen Eisens kann bei diesen Krankheiten unverändert, ja sogar vermindert sein. So fand ich bei der Untersuchung des Harnes eines Diabetikers in der nachstehenden Tabelle verzeichnete Werte. (Einiges aus der Krankengeschichte siehe II. Kapitel.)

Tabelle VII.

Nr.	Harn ccm	Locker gebundenes Eisen mg	Fest gebundenes Eisen mg	Gesamteisen mg	Umgerechnet auf die Tagesmenge mg	Bemerkungen
I.	1480	—	—	1,37	1,67	Sacch. 5%
II.	1740	—	—	1,84	2,01	„ 2,5% Aceton ++ Diacet. angedeutet
III.	1000	—	—	0,78	1,87	Sacch. 2,6%
IV.	1650	0,65	0,42	1,07	2,08	„ 1,7%
V.	1450	0,63	0,41	1,04	1,79	„ 1,1%
VI.	1000	0,30	—	—	—	„ 0,7—0,8%
VII.	1000	0,80	0,32	1,12	1,90	„ 0,9%

Der Durchschnitt von 6 Tagen für das Gesamteisen beträgt 1,89 mg Fe pro 24 Stunden.

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß das fest gebundene Eisen keineswegs erhöht, eher noch vermindert ist, und daß der erhöhte Durchschnittswert auf das an einigen Tagen in ziemlicher Menge auftretende locker gebundene Eisen zurückzuführen ist. Irgend eine Beziehung zum Zuckergehalt des Harnes hat das Harneisen nicht.

Bei dem schon im II. Kapitel erwähnten Falle von perniziöser Anämie, Arbeiter W. (Fall b), fand ich ebenfalls eine Steigerung der Ausscheidung des Gesamteisens, wie nachstehende Tabelle zeigt.

Tabelle VIII.

Nr.	Datum	Harn ccm	Locker gebundenes Eisen mg	Fest gebundenes Eisen mg	Gesamteisen mg
I.	22. VII. 09	1000	0,31	2,18	2,49
II.	23. „ „	1730	0,36	1,69	2,05
III.	24. „ „	1400	0,18	1,19	1,37
IV.	26. „ „	1000	0,67	2,09	2,76
V.	29. „ „	1240	—	—	1,45

Durchschnitt von 5 Tagen: 2,02 mg Gesamteisen pro 24 Stunden.

Dieser Fall zeigt neben dem Auftreten des locker gebundenen Eisens auch eine deutliche Erhöhung des fest gebundenen Eisens. Bis zu der Zeit, wo ich den Harn untersuchte, war weder aus dem Blutbild noch aus den Eisenzahlen ein günstiger Einfluß der Therapie (Natrium arsenicicum) zu erkennen.

Ganz anders verhielt sich ein Fall von perniziöser Anämie bei dem ich an 4 Tagen die Eisenbestimmungen im Harn machte.

Patient K., 51 Jahre alt, wurde am 22. V. 09 in der hiesigen medizinischen Klinik aufgenommen. Er will bis vor 7 Jahren stets gesund gewesen sein. Damals traten dann Appetitlosigkeit und Blässe auf, die im Sommer geringer, im Winter stärker war. Er wurde damals poliklinisch behandelt. Seit Januar 1909 trat ein Hautausschlag auf.

Der Blutbefund vom 4. V. 09 zeigt das typische Bild der perniziösen Anämie, wenn man überhaupt heutzutage noch von einem solchen sprechen kann. Mageninhaltsuntersuchung ergab keine Stagnation, aber Achylie.

Urinstatus vom 23. V.: Urin trübe, auch frischer stinkend, sauer. Spezifisches Gewicht 1018. A. +, S. —, D. —. Im zentrifugierten Harn massenhaft Leukocyten.

Therapie: Gran. Natr. arsen. $7 \times 0{,}001$ steigend.

23. VI. 03 ist in der Krankengeschichte notiert: starke Blässe und Magerkeit. — 3. VII. 03: Hämoglobin 20%, Erythrocyten 1300000, Leukocyten 6000. Urin frei.

Am 26. V. 09: Leukocyten 3600 (Bürker), 4200 (Thoma).

Am 27. V. 09: Erythrocyten 1097000 (Bürker), 1006000 (Thoma).

Hämoglobin: 25% nach Sahli, 40% nach Tallquist.

Dauernd Albumosen im Harn.

Die klinische Diagnose lautete: perniziöse Anämie.

Die Anamnese mit der Angabe, daß die Krankheit schon seit 6 Jahren bestände, machte mich schon bevor ich meine Harnuntersuchungen begann, an der Diagnose perniziöser Anämie irre.

Ich war daher auch nicht überrascht, als ich Resultate bekam, wie ich sie von einem beliebigen normalen Menschenharn erzielt hätte. Leider habe ich den Harn nicht auf locker gebundenes Eisen untersucht.

Tabelle IX.

Nr.	Datum	Menge	Resultat
I.	18. V. 09	1100	0,96 mg Gesamteisen
II.	8. VI. „	1900	1,30 „ „
III.	9. „ „	900	0,68 „ „
IV.	10. „ „	1100	0,68 „ „

Durchschnitt: **0,91 mg Fe** pro 24 Stunden.

So war ich außer aus dem klinisch langen Verlauf auch auf Grund meiner Resultate imstande, eine besondere Form der perniziösen Anämie zu diagnostizieren, bei der die gesamte Eisenausscheidung keine Erhöhung erfährt, trotzdem der Blutbefund eine bedeutende Steigerung erwarten ließ. Sehr wahrscheinlich würde ich aber bei Untersuchungen auf locker gebundenes Eisen solches gefunden haben.

Dieser Schluß gewinnt an Wahrscheinlichkeit bei Betrachtung des ebenfalls im II. Kapitel schon erwähnten Falles, der den Kapitän Fr. Sch. betraf. Ich führte den Fall mit kurzem Auszug aus der Krankengeschichte an, weil ich bei der Untersuchung des Harnes an einem Tage locker gebundenes Eisen fand, wohlverstanden nur an dem Tage, weil ich an den anderen nur das Gesamteisen bestimmte.

Auch hier lautete die klinische Diagnose: Anaemia gravis. Beigefügte Tabelle zeigt, daß die Vermehrung des Harneisens keine sehr erhebliche ist. Allerdings war in der Zeit, wo ich den Harn untersuchte, schon eine wesentliche Besserung im Befinden des Patienten eingetreten. Betrug der Hämoglobingehalt nach Tallquist am 1. V. 50%, so stieg er bis zum 10. V. auf 65%, bis zum 20. V. auf 70%. Am 28. IV. betrug die Zahl der Erythrocyten 1080000, am 20. V. 2673000.

Meine Ergebnisse gestalteten sich folgendermaßen.

Tabelle X.

Zahl	Datum	Menge ccm	Resultate mg Fe
I.	12. V. 09	1930	2,07
II.	13. „ „	1800	2,04
III.	14. „ „	2200	2,08
IV.	15. „ „	1800	1,80
V.	16. „ „	2400	1,18
VI.	17. „ „	1800	1,58
VII.	18. „ „	2100	0,69 (0,51 mg fest, 0,18 mg locker geb.)

Im Durchschnitt: **1,63 mg Fe** pro 24 Stunden.

Auch ohne Kenntnis des Blutbefundes hätte man hieraus eine gute Prognose stellen können. Patient wurde „wesentlich gebessert" entlassen. Eine Nachuntersuchung am 9. VI. ergab 80% Hämoglobin nach Tallquist.

Hierher gehören auch die Fälle von Polycythaemia rubra, die ich im II. Kapitel schon erwähnte, an denen A. Abeles (72) Harneisenanalysen nach der Neumannschen Methode anstellte.

Fall I. Leber drei Querfinger unter den Rippenbogen reichend, Milz sehr groß, erfüllt fast das ganze Abdomen; sehr hart, stellenweise schmerzhaft.

Die Zählung ergab 6800000 rote Blutkörperchen. Der Harn ist bis auf ganz geringe Spuren von Albumen normal.

Tabelle XI.

Tag	Harmenge ccm	Resultat mg Fe
1.	1360	2,05
2.	855	2,00
3.	650	3,01
4.	730	3,89

Durchschnittlich 2,74 mg Fe pro 24 Stunden.

Fall II. Über die Notizen aus der Krankengeschichte siehe im II. Kapitel. Hier nur die Resultate der Untersuchungen auf Gesamteisen,

Tabelle XII.

Tag	Harnmenge ccm	Resultat mg Fe
1.	1120	2,44
2.	1280	2,35
3.	1700	3,12
4.	1270	2,25
5.	1430	2,14

Also im Durchschnitt 2,46 mg Fe pro 24 Stunden.

Das Gesamtergebnis ist: Bei der Polycythaemia rubra ist das Gesamtharneisen deutlich vermehrt.

Frühere Autoren berichten über Vermehrung des Harneisens bei einigen anderen Krankheiten fieberhafter und nicht fieberhafter Art, z. B. Stoffwechselerkrankungen und Carcinomen.

Damaskin (45) fand das Harneisen bei Ikterusharn kaum, bei interstitieller Nephritis nur spurenweise erhöht; bei parenchymatöser soll der Fe-Gehalt des Harnes um 100% gesteigert sein können. Er fand ferner eine deutliche Erhöhung bei Diabetes mellitus, eine

wesentliche Steigerung bei perniziöser Anämie, eine Verminderung der Eisenausscheidung bei Blutungsanämie.

G. Colasanti und T. Jacoangeli (52) berichten über ein Ansteigen des Eisens im Harne bei Fiebernden, ebenso bei Malariakranken.

Hoffmann (61) findet das Eisen im Leukämikerharn kaum vermehrt, wohl aber im Diabetikerharn.

Neumann und Mayer (63) fanden eine Steigerung bei Lebercirrhose, bei Diabetes und ganz besonders im Harne eines Potators.

Alle diese Resultate sind lose Steine, deren Wert darin liegt, daß sie, genügend bearbeitet, das Fundament abgeben werden zu einem Gebäude exakter diagnostischer und prognostischer Hilfsmittel. Eine Übersichtstabelle würde uns in diesem Falle nicht weiter helfen, da die von den einzelnen Autoren gefundenen Werte sich untereinander gar nicht vergleichen lassen, da die Methoden zu verschiedene sind. Wohl aber habe ich im Verlaufe meiner Untersuchungen die Überzeugung gewonnen, daß uns die Harneisenanalyse in der Klinik, besonders bei der Diffenzierung der einzelnen sekundären Blutkrankheiten ein willkommenes Hilfsmittel sein wird. Allerdings ist zunächst ein weiterer Ausbau der klinischen Verwendbarkeit, eine längere systematische Untersuchung einschlägiger Fälle nötig.

IV. Kapitel.

Läßt sich die Eisenausscheidung im Harn irgendwie beeinflussen?

Die Lösung dieser Frage hat schon viele Autoren beschäftigt. Ja, man kann sagen, sie ist so alt wie die Harneisenfrage selbst. Ich werde im folgenden in erster Linie meine eigenen Untersuchungen besprechen.

A. Herabdrücken der Eisenzahl beim Hunde durch Übergang von Fleisch- zur Brotkost.

Die Versuchsanordnung war folgende:

Ein 20,5 kg schwerer Hund, der monatelang zwar ausschließlich mit Rindermagen ernährt war, davon aber beliebig viel fressen konnte, bekommt täglich nur einmal 2000 g in Wasser eingeweichten Rindermagen, während er bis dahin wohl viel mehr gefressen hatte. Der Harn war dabei stets klar. Nach Katz (Pflügers Archiv 13, 1, 1896) be-

trägt die Eisenoxyd- (Fe_2O_3-) Menge des Rindfleisches 0,035 %; nach Bunge enthält das Rindfleisch 0,024 % Fe_2O_3 (Zeitschr. f. Biol. 45, 532). Dr. Halberkann, damals erster Assistent unseres Instituts, fand in 100 g Magen 20,2 mg Fe_2O_3 = 14,1 mg Fe, in Prozenten also 0,020 %. Der Kot enthielt, wie zwei Kotanalysen zeigten, entsprechend dem in der Nahrung eingeführten Eisen sehr reichlich Eisen. Von Hämoglobin, Methämoglobin, Hämatin, Hämochromogen und Hämatoporphyrin waren im Kot nicht einmal Spuren vorhanden. Folglich ist alles Blutfarbstoffeisen des verfütterten Magens resorbiert worden, und das im Kot befindliche Eisen ist als durch die Darmwandung ausgeschiedenes anzusehen.

Die nachstehenden Tabellen zeigen den Gesamteisengehalt des Fleischharnes.

Tabelle XIII.

Datum	Fe pro Tag mg	Bemerkungen	Datum	Fe pro Tag mg	Bemerkungen
4. XII. 07	4,25	Konstante Nahrung von 2000 g Rindermagen täglich, entsprechend 282 mg Fe.	12. XII. 07	4,16	Konstante Nahrung von 2000 g Rindermagen täglich, entsprechend 282 mg Fe.
5. „ „	6,54		13. „ „	3,80	
6. „ „	3,09		14. „ „	4,19	
7. „ „	3,35		15. „ „	4,41	
8. „ „	4,09		16. „ „	4,25	
9. „ „	4,09		17. „ „	2,37	
10. „ „	4,16		18. „ „	2,21	
11. „ „	4,11				

Die Tabelle zeigt, daß die Eisenmenge des Harns anfangs als Nachwirkung des vorher in beliebigen Mengen gefressenen Magens recht hoch ist und erst nach 2 Wochen absinkt. Daß sie überhaupt absinkt, ist sehr auffällig, da ja täglich immer noch 282 mg Fe in organischer Form zugeführt werden.

Nachdem der Hund 34 Tage lang auf konstante Fleischkost gesetzt war, erhält er vom 8. I. 08 an 1 kg Schwarzbrot = 76,1 mg Fe. Dabei zeigt sich folgendes:

Tabelle XIV.

Datum	Resultat mg Fe	Bemerkungen	Datum	Resultat mg Fe	Bemerkungen
10. I. 09	2,19	Nachwirkung der Fleischkost.	26. I. 09	0,28	Vom 8. I. ab täglich 1 kg Schwarzbrot, entsprechend 76,1 mg Fe. Werte des Harneisens dauernd niedrig, von Tag zu Tag aber schwankend.
11. „ „	1,89		30. „ „	0,39	
16. „ „	0,35	Vom 8. I. ab täglich 1 kg Schwarzbrot, entsprechend 76,1 mg Fe. Werte des Harneisens dauernd niedrig, von Tag zu Tag aber schwankend.	31. „ „	0,34	
17. „ „	0,27		1. II. 09	0,77	
18. „ „	0,27		5. „ „	0 31	
19. „ „	0,29		6. „ „	0,28	
20. „ „	0,14		7. „ „	0,10	
21. „ „	0,19		8. „ „	0,46	

Betrug der Durchschnitt bei Fleischkost **3,94 mg Fe pro die**, so sinkt dieser nach Einsetzen der Brotkost ab und hält sich nun auf einer sehr geringen Höhe, so daß der Durchschnitt jetzt nur **0,32 mg Fe pro die** beträgt.

Nicht so ausgesprochen, aber immerhin sehr deutlich ist der Einfluß des Wechsels von Fleisch- zur Brotkost bei den Versuchen an einem anderen, 21 kg schweren Hunde, der eine Zeitlang täglich 1500 g Rindermagen frißt, also weniger als der erste.

Tabelle XV.

Datum	Resultat mg Fe	Bemerkungen	Datum	Resultat mg Fe	Bemerkungen
2. X. 08	3,75		15. X. 08	1,77	
3. „ „	2,16		16. „ „	3,20	
4. „ „	1,16		17. „ „	1,85	
5. „ „	2,06	Täglich 1500 g	18. „ „	6,11	Täglich 1500 g
6. „ „	1,50	Magen, entsprechend 211 mg Fe.	20. „ „	1,41	Magen, entsprechend 211 mg Fe.
7. „ „	5,13		21. „ „	1,16	
8. „ „	4,53		23. „ „	1,24	
12. „ „	4,87		24. „ „	1,86	
14. „ „	0,82				

Nachdem der Hund vom 2. X. 08 konstante Fleischnahrung erhalten hat, bekommt er vom 25. X. an täglich 750 g Brot, also weniger als der erste. Einige Tage darauf macht sich ein deutliches Absinken bemerkbar.

Tabelle XVI.

Datum	Resultat mg Fe	Bemerkungen	Datum	Resultat mg Fe	Bemerkungen
27. X. 08	1,67		9. XI. 08	0,96	
28. „ „	1,33	Vom 25. X. ab täglich 750 g	10. „ „	2,13	Vom 25. X. ab täglich 750 g
29. „ „	2,16		11. „ „	0,64	
3. XI. 08	1,22	Schwarzbrot, entsprechend 57,1 mg	12. „ „	0,60	Schwarzbrot, entsprechend 57,1 mg
5. „ „	1,18		13. „ „	0,36	
6. „ „	1,34	Fe.	14. „ „	0,37	Fe.
8. „ „	0,84				

Auch bei diesem Hunde verringert sich die Eisenausscheidung im Harn beim Übergange von Fleisch- zur Brotkost. Der Durchschnittswert beim Fleischharn betrug **2,52 mg Fe pro die** und ist herabgegangen auf **1,06 mg Fe pro die**.

Also können wir folgende zwei Sätze aufstellen:

1. Beim Hunde schwankt die Eisenausscheidung im Harn mit der Ernährung in dem Sinne, das sie bei Brotkost herab- und bei Fleischkost in die Höhe geht.

2. Unter allen Umständen ist die durch den Harn weggehende Eisenmenge ein winziger Bruchteil der durch den Darm zur Ausscheidung gelangenden Eisenmenge.

B. Steigerung beim Hammel durch Heufutter.

Bei meinen Untersuchungen einiger Portionen Hammelharn fiel mir auf, daß die Werte der zuerst verarbeiteten Tagesmengen etwas höher zu sein schienen als die der letzten. Die ersten 6 Portionen stammten von 2 Hammeln, die sich, wie schon erwähnt, im Stoffwechselversuch in der hiesigen landwirtschaftlichen Versuchsanstalt befanden. Sie wurden ganz gleichmäßig ernährt; jedes Tier bekam 1000,0 g Kleeheu und 8,0 g Kochsalz täglich. Die vier zuletzt verarbeiteten Harnmengen stammen von denselben Tieren, aber aus einer Zeit, wo sie mit Sojapreßkuchen gefüttert wurden.

Hammelharn bei

Kleeheufütterung	Preßkuchenfütterung
I. in 728 ccm 2,85 mg Fe;	I. in 1050 ccm 1,23 mg Fe;
II. in 775 „ 2,97 „ „	II. in 1070 „ 2,09 „ „

Leider ist die Zahl der Analysen viel zu gering, um einen sicheren Schluß zuzulassen. Es ist allerdings durch neuere Untersuchungen festgestellt, daß das Chlorophyll mit dem Hämatoporphyrin in nahem Zusammenhange steht, indem sich aus dem Chlorophyll Phylloporphyrin leicht bilden läßt, das dem Hämatoporphyrin nahe verwandt ist. Es ist naheliegend, anzunehmen, daß der Pflanzenfresserorganismus aus dem Chlorophyll unter Anlagerung von Eisen und Eiweiß synthetisch Blutfarbstoff aufbaut, und daß daher mit Heu und noch besser mit Grünfutter genährte Tiere mehr Blutfarbstoff bilden als chlorophyllfrei genährte Pflanzenfresser. Ob bei Fleischfressern und beim Menschen ebenfalls aus Chlorophyll und Eisen ein leichter Aufbau von Blutfarbstoff vor sich geht, ist fraglich. Hier kommt der Blutfarbstoff der Nahrung und seine Abbauprodukte bis zum Hämatin wohl in erster Linie in Frage. Die

Eisenausscheidung im Harn hängt offenbar hauptsächlich vom Blutfarbstoff ab und geht seinem Abbau proportional.

Zu den Ergebnissen der Untersuchung des Harns der Hammel bei verschiedenem Futter stimmt das Resultat einer Harnuntersuchung an den beiden S. 28ff. erwähnten Kaninchen, die, nachdem sie eine Zeitlang Rübenfutter erhalten hatten, Grasfutter bekamen; ich fand für die beiden Tiere 5,91 mg Fe in einer Tagesportion, während der Durchschnitt von 10 Rübenfuttertagen für beide 2,18 mg Fe pro die betrug. Ich bemerke dazu, daß auch die Rüben keineswegs etwa besonders eisenarm sind.

C. Arzneiliche Steigerung.

Über die Frage nach der medikamentösen Steigerung des Harneisens finden sich einige Angaben in der Literatur, auf die ich hier jedoch nicht eingehen will, weil die kritische Deutung derselben ein sehr langes Kapitel erfordern würde. Ich bemerke nur, daß diese Frage eine recht interessante ist, zu der es wünschenswert ist, noch viele Beiträge zu liefern. Meine eigenen hierher gehörigen Versuche sind die folgenden.

1. Eisenfütterung bei Brotkost.

Der Hund der S. 27 erwähnten Versuchsreihe bekam ja vom 8. I. 08 anstatt Rindermagen täglich 1000 g Brot. Dabei war die Eisenausscheidung im Harn von 3,94 mg pro die im Durchschnitt auf 0,32 mg Fe pro die gesunken. Nun bekommt der Hund an 4 aufeinander folgenden Tagen, nämlich vom 9. II. bis 12. II., je 1 g Hämatin aus Pferdehämoglobin, nach meinen eigenen Analysen entspr. 4×66 mg Fe, also ein fest gebundenes Eisen in animalischer Form. Die Tabelle auf folgender Seite zeigt deutlich die Wirkung.

Der Durchschnittswert dieser Tabelle, 0,74 mg Fe pro Tag, zeigt, verglichen mit dem Durchschnittswert bei Brotkost vor der Eisenfütterung, nämlich 0,32 mg Fe pro Tag, eine Steigerung von 130%, liefert also unzweifelhaft einen Beweis für die teilweise Resorbierbarkeit des Hämatins und Ausscheidung des darin enthaltenen Fe-Komplexes durch die Nieren, vorausgesetzt, daß der Hund Brotkost bekommt. Offenbar ist das Eisen des Hämatins leichter für die Darmzellen resorbierbar als das reichlich vorhandene Eisen des groben Brotes, von dem täglich 76,1 mg zugeführt wurden. Um die Resor-

bierbarkeit des Hämatineisens ist lange Zeit gestritten worden. Ich glaube, daß dieser Streit auch durch meine Versuche wieder in dem Sinne von Kobert und seinen Schülern entschieden worden ist, daß das Hämatin bei geeigneter Versuchsanstellung teilweise resorbierbar ist. Ich wählte für meinen Versuch Hämatin und nicht Hämol oder Hämogallol, obwohl das Hämatin schwerer als jene resorbierbar ist. Unresorbiertes Hämatin fand sich im Kot des Tages nach der letzten Eisenfütterung 0,8362 g. Fast 10 % des in Form von Hämatin resorbierten Eisens wurden binnen der ersten 14 Tage durch den Harn wieder ausgeschieden. Aber auch die darauffolgenden 14 Tage zeigen immer noch eine deutliche Nachwirkung der Hämatinfütterung.

Tabelle a (XVII).

Tag	Datum	Menge des Harneisens in 24 Std.	Bemerkungen
1.	9. II. 08.	bis zum 8. II. täglich im Durchschnitt 0,32 mg Fe	1 g Hämatin + 1000 g Brot
2.	10. „ „		1 g „ + 1000 g „
3.	11. „ „	1,26 „ „	1 g „ + 1000 g „
4.	12. „ „	0,73 „ „	1 g „ + 1000 g „
5.	13. „ „	0,78 „ „	nur 1000 g Brot
6.	14. „ „	0,50 „ „	„ „ „
7.	15. „ „	0,45 „ „	„ „ „
8.	16. „ „	0,56 „ „	„ „ „
9.	17. „ „	0,45 „ „	„ „ „
10.	18. „ „	0,36 „ „	„ „ „
11.	19. „ „	0,31 „ „	„ „ „
12.	20. „ „	0,53 „ „	„ „ „
13.	21. „ „	0,68 „ „	„ „ „
14.	22. „ „	1,80 „ „	„ „ „
15.	23. „ „	1,17 „ „	„ „ „
16.	24. „ „	0,87 „ „	„ „ „

Durchschnitt: **0,74 mg Fe** pro 24 Stunden.

Tabelle b (XVIII).

Tag	Datum	Resultat mg Fe	Tag	Datum	Resultat mg Fe	Bemerkung
1.	25. II. 08	0,28	8.	3. III. 08	0,60	Der Hund bekommt täglich 1000 g Brot
2.	26. „ „	0,36	9.	4. „ „	0,37	
3.	27. „ „	1,03	10.	5. „ „	1,12	
4.	28. „ „	0,36	11.	6. „ „	0,78	
5.	29. „ „	0,90	12.	7. „ „	0,11	
6.	1. III. „	1,45	13.	8. „ „	0,86	
7.	2. „ „	0,93		„ „		

Durchschnitt dieser 2 Wochen: **0,70 mg Fe** pro 24 Stunden.

Leider mußte ich hier den Versuch abbrechen, weil der Hund jetzt profuse Durchfälle bekam, was ich sofort am Emporschnellen der Eisenwerte unter Einfluß des Darmkatarrhs merkte; Durchschnitt dieser 8 Tage 2,09 mg Fe pro 24 Stunden.

2. Eisenfütterung bei Fleischkost.

Diese Versuchsreihe ist an dem zweiten der von mir benutzten Hunde in der Weise angestellt, daß er täglich 1500 g Rindermagen und 1 l H_2O bekommt. An 7 Tagen bekommt er dann täglich 3 g Hämogallol Kobert unter die Nahrung gemischt.

Tabelle XIX.

Tag	Datum	Menge ccm	Resultat mg Fe	Bemerkungen
1.	8. VII. 09	720	0,92	1500 g Magen + 1 l H_2O täglich bis 1. VIII.
2.	9. „ „	670	0,67	
3.	10. „ „	800	1,08	3 g Hämogallol mit Ausnahme des 11. VII. täglich bis 17. VII.
4.	12. „ „	950	1,46	
5.	16. „ „	470 [1])	0,61	
6.	19. „ „	920	1,03	
7.	20. „ „	1000	0,79	
8.	21. „ „	920	0,92	
9.	22. „ „	660	0,79	
10.	23. „ „	1120	0,97	
11.	30. „ „	930	0,92	
12.	1. VIII. „	930	0,92	

[1]) Fast die Hälfte der Tagesmenge ging verloren, so daß die 24 stündige Eisenmenge wesentlich höher liegt als die von mir in 470 ccm gefundene.

Durchschnitt: 0,92 mg Fe pro 24 Stunden.

Diese Tabelle läßt verschiedene Deutungen zu. Aber selbst wenn wir die für das Mercksche Handelspräparat ungünstigste Deutung herauslesen, nämlich daß die Menge des Harneisens nach der Fütterung mit Hämogallol nicht einmal den Durchschnittswert der Normaleisenausscheidung beim Hund, d. h. 1 mg Fe pro 24 Stunden erreichte, erschüttert dies keineswegs meine für die Resorbierbarkeit des aus dem Blutfarbstoff stammenden Eisens beigebrachten Beweise, sondern zeigt nur, daß man den Versuch unter geeigneten Bedingungen anstellen muß, um ein eindeutiges, schlagendes Resultat zu bekommen, d. h. man muß den Hund längere Zeit mit einer von Blutfarbstoff und seinen Derivaten ganz freien Nahrung füttern, wenn man die Resorbierbarkeit des Hämoglobins, Hämatins, Hämols, Hä-

mogallols usw. nachweisen will. Eisenfrei braucht diese Kost keineswegs zu sein.

Da das Eisen im Hämatin fest gebunden ist, wird es leicht begreiflich, daß bei Darreichung von Hämatin, Hämol und Hämogallol die Menge des locker gebundenen Harneisens beim Hund keine Änderung erfährt. Ich führe zum Beweis dafür einen Versuch von Hueck an. Sein Hund bekam täglich ein gleiches Quantum ausgewaschenen Kälbermagens. Hueck fand bei 13 Analysen des täglichen Harns dieses Tieres als Durchschnitt des Wertes für das 24stündige **locker gebundene Eisen 0,166 mg Fe.** An drei aufeinander folgenden Tagen werden nun dem Futter je 3,3 g Hämogallol zugefügt. In den darauffolgenden beiden Wochen enthält der Harn im Durchschnitt **0,155 mg locker gebundenes Eisen.** An drei weiteren Tagen bekommt der Hund wiederum ein Eisenpräparat bei sonst gleichbleibender Nahrung, diesmal je 3,3 g Hämol. Der Harn der nächsten beiden Wochen zeigt eine tägliche Ausscheidung von **0,129 mg locker gebundenem Eisen.** An zwei nun folgenden Tagen erhält der Hund je 5 g Ferrum oxyd. sacch., worin im ganzen 300 mg Fe enthalten sind. Das Harneisen zeigt in den nächsten Tagen einen Durchschnittswert von **0,098 mg Fe in lockerer Bindung.** Betreffs des Verhaltens bei längerer Darreichung siehe S. 45.

Aus Vorstehendem läßt sich die Schlußfolgerung ziehen, Darreichung von Hämogallol und Hämol erhöht die Ausscheidung des locker gebundenen Eisens nicht und die von Zuckereisen wenigstens zunächst nicht.

3. Wie verhält es sich mit der medikamentösen Harneisensteigerung beim Menschen?

Als Hueck bei seinen Untersuchungen fand, daß im normalen Menschenharn kein locker gebundenes Eisen vorkommt, glaubte er, daß solches vielleicht unter der Wirkung von Eisenpräparaten auftreten könne. Er selbst nahm an 2 Tagen morgens nüchtern je 5 g Ferr. oxyd. sacch. Sein Harn zeigte an diesen und den darauffolgenden Tagen kaum nachweisbare Spuren locker gebundenen Eisens. Der Institutsdiener

Wätcke nimmt an einem Tage 0,5 g Hämatin (Merck) und am folgenden 0,6 g Hämatin (Nasse). Der Harn wird analysiert und zeigt keine meßbaren Mengen locker gebundenen Eisens. Darauf werden an 3 Tagen je 3 g Hämogallol verabreicht, aber das Harneisen verhält sich nicht anders als vor der Eiseneinnahme.

Als Ergänzung der Hueckschen Analysen glaube ich doch, noch einen etwas längeren Versuch gleicher Art, den ich an mir selbst angestellt habe, anführen zu müssen, da ich aus ihm glaube schließen zu dürfen, daß die Frage, ob bei **längerer** Eiseneingabe im normalen Menschenharn locker gebundenes Eisen auftritt, einer Nachprüfung bedarf. Ich hatte 5 Tage lang morgens ca. 3 g Ferr. oxyd. sacch. in Kakao genommen und untersuchte am 6. Tage etwa 250 ccm vom Morgenharn, der ja naturgemäß konzentriert ist, auf locker gebundenes Eisen, indem ich den mit NH_3 leicht alkalisch gemachten Harn tropfenweise zu kochendem Schwefelammonium zugab. Zu meiner größten Überraschung zeigte die Titration des entstandenen Niederschlages die Anwesenheit von mehr als **2,0 mg** locker gebundenen Eisens. Selbstverständlich bin ich weit davon entfernt, aus diesem einen Versuche eine Schlußfolgerung zu ziehen. Ich führe ihn nur an, um zu zeigen, daß diese Eisenversuche sämtlich möglichst ausgedehnt zu wiederholen sind.

Über das Verhalten des Gesamteisens beim Menschen bei Eiseneingabe liegen Angaben z. B. von Gottlieb(40) vor, der, nach der Methode der trockenen Veraschung und gewichtsanalytischen Bestimmung als Mittelwert für die tägliche Eisenausscheidung im normalen Menschenharn 2,59 mg Fe schwankend von 1,59 bis 3,69 mg Fe fand. Nun führt Verf. einen höchst merkwürdigen Befund an. Er sagt nämlich, daß nach einer dreitägigen Einnahme von je 0,2 g Ferr. citr. der Eisengehalt der Harnasche allmählich bis auf 0 gesunken wäre. Nach Aussetzen der Eisendarreichung sei ein Ansteigen zur Norm eingetreten.

Zu diesem Resultat paßt das Ergebnis der Untersuchungen Kumbergs(46). der zu dem Schluß kommt, daß eine Steigerung der Eisenausscheidung gesunder Menschen im Harn durch innerliche Darreichung von Ferrum carbonicum saccharatum und Ferrum citricum oxydatum in medizinischen Dosen in den nächsten Tagen nicht eintritt.

Busch(47) konnte nach Einnahme von 68 mg Fe in Form von Eidottereisen keine Steigerung des Harneisens nachweisen.

Wohl aber berichtet Damaskin, daß von den 14 mg einem anämischen Patienten subcutan eingespritzten Ferr. citr. oxyd. 5,625 mg = 40,18% im Harn unverändert, d. h. ohne eine organisch feste Bindung eingegangen zu sein im Harn, wieder ausgeschieden wurden. Er sagt dazu: „Meine Versuche zeigen also, daß die Befürchtung Koberts, es möchte das eingespritzte Eisen selbst bei Verwendung ganz geringer Mengen bei Patienten ungebunden, d. h. in einer der Niere sehr gefährlichen Form zur Ausscheidung gelangen, in der Tat richtig ist."

Auch die Resultate späterer Untersuchungen von Marfori, Jaquet und Kundig, Lapicque und Woltering (56) zeigen, daß durch die Nieren wenigstens von dem per os eingeführten Eisen nur ein kleiner Bruchteil wieder ausgeschieden wird, und zwar nur in organisch gebundener Form, ein erheblicher Teil dagegen von dem subcutan injizierten oder direkt in die Blutbahn gebrachten Eisen.

V. Kapitel.

Gesamtresultate.

Die Gesamtresultate lassen sich in folgenden Sätzen zusammenfassen:

1. Es ist für eine Reihe verschiedener Tierarten und für den Menschen erwiesen, daß stets im 24stündigen Harn meßbare, aber nicht alle Tage gleich große Mengen von Eisen ausgeschieden werden.

2. Die chemische Zusammensetzung dieser Eisenverbindung ist uns nicht bekannt. Nur so viel wissen wir, daß das Harneisen des normalen Menschen nicht als unorganisches Eisen oder Eisensalz im Harn erscheint, sondern in nicht ionisierter Form in organischer Bindung.

3. Diese unbekannte organische Eisensubstanz gehört zu den Kolloiden (vgl. über diese die Schriften Nr. 76 bis 79).

4. Man darf daher bei Eisenbestimmungen den Harn vorher durch Dialyse von einer Unmenge die Verarbeitung erschwerenden krystallisierbaren Substanzen befreien.

5. Das organisch gebundene Harneisen hat sich im normalen Harn verschiedener Tierarten (Hund, Kaninchen, Rind, Hammel, Ziege) als aus zwei nicht gleichwertigen Komponenten zusammengesetzt erwiesen; ein Teil des Gesamteisens erscheint dort in Form des „locker" organisch gebundenen Eisens, d. h. es läßt sich durch Kochen mit Schwefelammonium leicht aus

seiner organischen Bindung abspalten, der andere Teil in Form des fest gebundenen Harneisens, d. h. es läßt sich nur in der Harnasche nachweisen.

6. Die Menge des locker gebundenen Eisens scheint im 24stündigen Harn der Pflanzenfresser größer zu sein als in dem der Fleischfresser, jedoch schwankt sie bei beiden. Die Normalzahl für das Gesamteisen eines etwa 20 kg schweren Hundes beträgt etwa 1 mg Fe für 24 Stunden. Sie schwankt beim Hunde mit der Ernährung in dem Sinne, daß sie bei Brotkost herab- und bei Fleisch- und Blutkost in die Höhe geht.

7. Im normalen menschlichen Harn kommt locker gebundenes Eisen nicht in meßbaren Mengen vor, das Harneisen wird als fest gebundenes ausgeschieden. Die Normalzahl für das Harneisen des normalen Menschen ist etwa 1 mg pro 24 Stunden bei gemischter, blutarmer Kost.

8. Im menschlichen Harn tritt bei einer Reihe von Krankheiten neben dem fest gebundenen pathologisch locker gebundenes Eisen auf. Bei einigen Krankheiten finden wir das Gesamteisen im Harn gesteigert, und zwar bei Blutkrankheiten hauptsächlich durch Auftreten von locker gebundenem Eisen. Dieser locker gebundene Eisenkomplex des Harns bei Blutkrankheiten (perniziöser Anämie) enthält das Fe etwa in gleich lockerer Bindung wie das Hämosiderin.

9. Durch Grünfutter scheint man beim Hammel und Kaninchen eine Steigerung der Menge des Harneisens hervorrufen zu können.

10. Eine Steigerung durch gewisse per os verabreichte arzneiliche Eisenpräparate in animalischer Form läßt sich beim eisenarm ernährten Hunde und bei längerer Dauer der Einnahme auch beim Menschen hervorrufen.

11. Zwar kann durch Subcutaninjektion selbst kleiner Dosen offizineller Präparate des Eisens bei Tier und Mensch rasch eine vermehrte Ausscheidung von Harneisen hervorgerufen werden, aber meist unter Schädigung des Nierenepithels.

Literatur.

1820:

1. Tiedemann und Gmelin, Versuche über die Wege, auf denen Substanzen aus dem Magen und Darm ins Blut gelangen. Heidelberg 1820.

1824:

2. Wöhler, Tiedemanns Zeitschr. f. Physiol. 1, 302.

1841:

3. Becquerel, Séméiotique des urines. Paris, Masson & Comp. 1841.
4. Donné, Compt. rend. de l'Acad. d. Sc. 12.

1842:

5. Simon, Med. Chem. 2, 346.

1849:

6. Fleitmann, Pogendorffs Annalen 152, 385.

1850:

7. Aug. Mayer, De ratione qua ferrum mutatur in corpore. Inaug.-Diss., Dorpat 1850.

1852:

8. Bidder und Schmidt, Verdauungssäfte und Stoffwechsel. Mitau, Leipzig 1852, S. 411.
9. Joh. Jhering, Untersuchungen menschlicher Faeces. Inaug.-Diss., Gießen 1852, zit. nach Hamburger.

1853:

10. C. G. Lehmann, Lehrbuch der physiol. Chemie. Leipzig. 2, 351.

1855:

11. Köllicker und Müller, Verhdl. der physiol. med. Ges. in Würzburg, 6, 84.

1856:

12. Schroff, Lehrb. d. Pharmakol. Wien 1856, S. 157.

1858:

13. Jablonowski, De ratione, qua ferrum mutetur in corpore. Diss., Dorpat 1858.

1863:

14. Parisot, Gazette des hôpitaux, S. 383.

1864:

15. Bergeron und Lemaitre, Archives générales de Médicine 4, 73.

1867:

16. Boussingault, Compt. rend. de l'Acad. Sc. 64, 1353.
17. Gorup-Besanez, Lehrb. d. physiol. Chem., zit. Porter.

1868:

18. Quincke, Über das Verhalten der Eisensalze im Tierkörper. Arch. f. Anat., Physiol. und wissenschaftl. Med., S. 757.
19. Woronichin, Wiener med. Jahrb. 15, 159.

1872:

20. Schlemmers Analysen, mitget. von Maly, Annal. d. Chem. u. Pharm. 163, 92.

21. H. Weiske-Proskau, Die Zusammensetzung des Ziegenharnes bei rein animalischer und rein vegetabil. Nahrung. Zeitschr. f. Biol. 8, 246.

1873:

22. Forster, Zeitschr. f. Biol. 9, 376.

1874:

23. Magnier, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 7, 1796.

24. Dietl und C. Heidler, Zur Frage über die Resorption von Eisenverbindungen. Prager Vierteljahrsschr. 122, 93.

1875:

25. Dietl, Sitzungsber. d. k. Akad. d. Wissensch. Wien 71, 420, 3. Abt.

1876:

26. Hamburger, Prager Vierteljahrsschr. 130, 148.

1877:

27. Scherpf, Zustände und Wirkungen des Eisens im gesunden und kranken Organismus. Würzburg 1877.

1878:

28. Hamburger, Über Aufnahme und Ausscheidung des Eisens. Zeitschr. f. physiol. Chem. 2, 191.

29. Salkowski, Zusammensetzung des Eisenniederschlages im menschlichen Harn. Pflügers Archiv 16, 306.

1881:

30. Kunkel, Über das Vorkommen von Eisen im Harn. Würzburger Sitzungsber. d. phyiol.-med. Ges., zit. in J. T. Ch. 11.

31. Zander, Zur Lehre der Ätiologie, Pathogenie und Therapie der Chlorose. Virchows Archiv 84, 177.

1882:

32. C. F. Müller, Über das Vorkommen von Eisen im Harn bei verschiedenen Krankheiten und nach Zufuhr von Eisenpräparaten. Inaug.-Diss., Erlangen.

33. Hößlin, Über Ernährungsstörungen infolge Eisenmangels in der Nahrung. Zeitschr. f. Biol. 18, 612.

1883:

34. R. Kobert, Zur Pharmakol. des Mangans und Eisens. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 16, 361.

1886:

35. Lavard, Ausscheidung von Eisen und Blei durch Haut und Niere bei akuter Bleivergiftung. Mém. soc. de biol., S. 365.

36. P. Giacosa, Über einen neuen normalen Harnfarbstoff und über die Ausscheidung des Eisens aus dem Organismus. Ann di chim. e di farmac. [4. Ser.] 3, 201, zit. nach Jahresber. f. Tierchemie 16.

37. St. Zaleski, Zur Eisenfrage. Virchows Archiv 104, 91.

1887:

38. Walter, Zur Frage über die Aufnahme von Eisenpräparaten bei gesunden Menschen. Wratsch, S. 888 (russisch).

39. Jakobj, Über die Eisenausscheidung aus dem Tierkörper nach subcutaner und intravenöser Injektion. Diss., Straßburg 1887.

1889:

40. R. Gottlieb, Beiträge zur Kenntnis der Eisenausscheidung durch den Harn. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 26, 130.

1891:

41. R. Kobert, Über den jetzigen Stand der Eisenfrage. St. Petersburger med. Wochenschr. 1891, Nr. 9.

42. C. Jacobj, Über das Schicksal der ins Blut gelangten Eisensalze. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 28, 256.

43. Socin, In welcher Form wird das Eisen resorbiert? Zeitschr. f. physiol. Chem. 15, 93.

44. Gottlieb, Über die Ausscheidungsverhältnisse des Eisens. Zeitschr. f. physiol. Chem. 15, 371.

45. Damaskin, Zur Bestimmung des Eisengehaltes des normalen und pathologischen Menschenharnes. Arb. aus d. pharm. Institut Dorpat, 7.

46. Kumberg, Über die Aufnahme und Ausscheidung des Eisens aus dem Organismus. Arb. aus d. pharm. Institut Dorpat, 7.

1891:

47. Busch, Über die Resorbierbarkeit einiger organischen Eisenverbindungen. Arb. aus d. pharm. Inst. Dorpat, 7.

1892:

48. Damaskin, Zur Bestimmung des Eisengehaltes des normalen und pathologischen Menschenharnes. Inaug.-Diss., Dorpat 1892.

1893:

49. Alex. Samojloff, Beiträge zur Kenntnis des Eisens im tierischen Organismus. Arb. aus d. pharm. Inst. Dorpat, 9.

1894:

50. Hall, Über die Resorption des Carniferrins. Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abt., S. 135.

51. Hopkins, Guys Hospital Reports 1, 371; zit. nach Jolles.

52. G. Colasanti und T. Jacoangeli, Riforma medica 1, 39.

1895:

53. L. Lapicque, Menge des im Urin enthaltenen Eisens. Compt. rend. Soc. Biol. 47, 100.

54. L. Lapicque, Elimination du fer par l'urine. Arch. de Phisiol. 27, 280.

55. Bunge, Verhdl. d. XIII. Kongr. f. inn. Med. 1895, 135.

1896:

56. Woltering, Über die Resorbierbarkeit d. Eisensalze. Zeitschr. f. phys. Chem. 21, 186.

1897:

57. R. Stockmann und W. Greig, Journ. of Physiol. 21, 55.

1900:

58. F. Nicola, Das Eisen im normalen Harn. Giorn. della R. accad. di med. di Torino 63, 870.

59. Jolles und Winkler, Über die Beziehungen des Harneisens zum Bluteisen. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 44, 464.

60. Figaroli, Über die Ausscheidung des Eisens mit dem Urin bei endovenösen Injektionen. Assoziazione medico-chirurg. di Parma Seduta 5, 10; nach J. T. Ch. 30.

1901:

61. P. Hoffmann, Über die Bestimmung des Eisens im normalen und pathologischen Menschenharn. Zeitschr. f. analyt. Chem. 40, 73, 1901.

1902:

62. A. Neumann, Einfache Veraschungsmethode und vereinfachte Bestimmung von Eisen usw. Zeitschr. f. physiol. Chem. 37, 115.

63. A. Neumann und A. Mayer, Über die Eisenmengen im menschlichen Harn unter normalen und path. Verhältnissen. Zeitschr. f. physiol. Chem. 37, 143.

64. G. Zickgraf, Über eine neue Bestimmung des Eisens im Harn. Zeitschr. f. anal. Chem. 41, 488.

1903:

65. A. Mayer, Über das Verhältnis des Eisens im Blut zum Eisen im Harn. Zeitschr. f. klin. Med. 43, 475.

66. Charles Dhéré, Über die Ausscheidung von Eisen bei den Herbivoren. Journ. d. Physiol. 5, 630.

1904:

67. H. C. Wychgel, Untersuchungen über das Pigment der Haut und den Urin während der Schwangerschaft. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. 47, 288.

1905:

68. S. Zucchi, Über Eisengehalt in Zuckerharnen und seine Beziehungen zur Zuckermenge. Zeitschr. f. physiol. Chem. 44, 171.

69. W. Hueck, Beiträge zur Frage über die Aufnahme und Ausscheidung des Eisens im tierischen Organismus. Inaug.-Diss., Rostock 1905.

1906:

70. C. v. Noorden, Handb. d. Pathol. d. Stoffw. 1, 45, 1906.

71. Marrel Monier, Journ. de Pharmazie d'Auvers 62, 561.

72. Abeles, Das Verhalten des Harneisens bei Hyperglobulie. Zeitschr. f. klin. Med. 59, 510.

73. Meinertz, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 2, 602.

74. A. Albu und C. Neuberg, Physiologie und Pathologie des Mineralstoffwechsels, Berlin 1906.

1907:

75. Meinertz, Über den Eisenstoffwechsel. Zentralbl. f. d. ges. Physiol. und Pathol. d. Stoffw. 8, 652 u. 689.

76. Kumoji Sasaki, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. 9, 386.

77. Michelangelo Savarè, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. 9, 401 und 11, 71.

1908:

78. Ulrich Ebbecke, Über die Ausscheidung nicht dialysabler Stoffe durch den Harn unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Biochem. Zeitschr. 12, 485.

1909:

79. Otto Rosenbach, Untersuchungen über Kolloide im normalen menschlichen Urine. Diss., Göttingen.

Für die Anregung und Anleitung zu dieser Arbeit und die bereitwillige Unterstützung bei der Ausführung der ersten Analysen möchte ich an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. med. et jur. Rudolf Kobert, meinen herzlichsten Dank aussprechen. Ebenso möchte ich Herrn Professor Dr. med. Martius meinen Dank für die freundliche Überlassung des Krankenmaterials seiner Klinik sagen.

Lebenslauf.

Ich, Otto Wolter, bin geboren am 5. August 1885 zu Schönebeck a. E. als Sohn des Eisenbahnassistenten Heinrich Wolter. Bis Michaelis 1904 besuchte ich das Ludwigsgymnasium in Cöthen (Anhalt) und bestand dort die Reifeprüfung. Im Wintersemester 1904/05 bezog ich die Universität Halle a. S. um mich dem medizinischen Studium zu widmen. Im Wintersemester 1905/06 siedelte ich nach Rostock über und bestand hier im Anfang des Sommersemesters 1907 die ärztliche Vorprüfung. Das Staatsexamen legte ich in der zweiten Prüfungsperiode 1909 ebenfalls hier ab.